

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА

М.И. Балаболкин

Эндокринология

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА

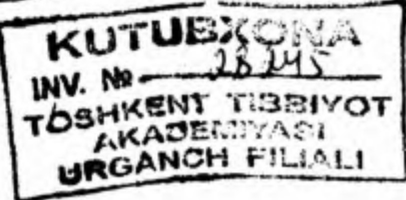
М.И. Балаболкин

Эндокринология

Учебное пособие

Допущено Главным управлением
учебных заведений Министерства
здравоохранения СССР в качестве
учебного пособия для субординаторов
и интернов







Москва
„Медицина" 1989

ББК 54.15
Б20
УДК 616.43/.45(075.8)

Рецензенты:
Н. Т. СТАРКОВА, проф., зам. директора Института эксперимен-тальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР; В. В. ТА-ЛАНТОВ, проф., зав. кафедрой эндокринологии Казанского меди-цинского института.

Балаболкин М. И.
Б20 Эндокринология: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 1989. 416 с.: ил.: [4] л ил. — (Учеб. лит. Для субординаторов и интернов). — ISBN 5-225-00300-1

В учебном пособии освещаются вопросы анатомии, гистологии, патологической анатомии, физиологии и патофизиологии эндокринной системы. Приведены характеристика, механизм действия и регуляция секреции гормонов. На современном уровне рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения эндокринных болезней. Описаны особенности клинической картины и диагностики этих заболеваний в детском и пожилом возрасте.

Б $\frac{4108040600 \quad 185}{039(01) \quad 89}$ КБ 33—37—88 ББК 54.15

ISBN 5-225-00300-1

ПРЕДИСЛОВИЕ

Благодаря достижениям в области экспериментальной и клинической эндокринологии, биохимии, иммунологии, иммунохимии и других смежных наук за последние 10—15 лет получены новые данные о координирующей и регулирующей роли эндокринной системы в организме, позволяющей совместно с нервной системой обеспечивать его адаптацию к постоянно изменяющимся условиям внешней среды. Синтез большинства естественных гормонов, многочисленных их аналогов и совершенствование методики исследований позволили изучить механизм действия гормонов на клеточном и субклеточном уровнях. В настоящее время нет ни одной области клинической медицины, где бы не использовались гормональные препараты, а при многих неотложных состояниях своевременное их применение сохраняет жизнь больного.

Эндокринология давно выделилась в самостоятельную медицинскую дисциплину, а накопленный объем знаний о железах внутренней секреции и заболеваниях, являющихся результатом нарушения функции периферических эндокринных желез вследствие первичной их патологии или нарушения контроля нормального их функционирования со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, диктовал необходимость преподавания этой дисциплины в медицинском институте.

В последние 20—30 лет отмечается тенденция к повышению распространенности эндокринных болезней, особенно сахарного диабета. Различными эндокринными заболеваниями страдает примерно 1,5—1,8 %, тогда как манифестным сахарным диабетом — около 1,1—1,5 % населения страны. По данным эпидемиологических исследований, распространенность сахарного диабета с учетом лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (латентный диабет) в 2—2,5 раза выше.

Это свидетельствует о том, что любой врач в своей практической деятельности постоянно встречается с эндокринной патологией различной степени выраженности. Изучение эндокрино-

логии поможет более ранней диагностике и лечению эндокринных заболеваний, тем более что быстрый прогресс в области научных исследований позволил пересмотреть вопросы патогенеза и лечения многих эндокринных болезней.

В настоящем издании отражен опыт преподавательской, лечебной и исследовательской работы кафедры эндокринологии лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института имени Н. А. Семашко.

В 1974 г. Комиссия по биохимической номенклатуре Международного общества чистой и прикладной химии и Международного биохимического общества рассмотрела и утвердила названия гипофизарных и других гормонов, в соответствии с чем вместо терминов «тиреолиберин», «тиреотропин» и т. п. следует писать «тиролиберин», «тиротропин» и т. д. Такое же написание следует применять и к названиям заболеваний щитовидной железы, связанных с нарушением секреции тироидных гормонов (тиротоксическая аденома, тироидит и т. п.), что уже имеет место как на страницах зарубежной научной литературы, так и на страницах отечественных медицинских периодических изданий и в монографической литературе. Эта точка зрения разделяется и нами.

Все замечания и пожелания, которые помогут улучшить преподавание эндокринологии, будут приняты автором с благодарностью.

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринология (от греч. endon — внутри, krinō — отделять и logos — учение) — наука, изучающая развитие, строение и функции желез внутренней секреции, а также биосинтез, механизм действия и обмен гормонов в организме, секрецию этих гормонов в норме и при нарушении функции эндокринных желез, а также возникающие при этом эндокринные заболевания. Таким образом, эндокринология является комплексной наукой, включающей морфологию, физиологию и патофизиологию, химию, биохимию, иммунохимию гормонов, получение гормонов и их аналогов и применение их не только при эндокринных, но и при других заболеваниях. В настоящее время практически нет клинических дисциплин, которые не использовали бы прямо или косвенно данные, полученные в области эндокринологии.

Железы внутренней секреции продуцируют и выделяют в кровь гормоны (от греч. hormaō — привожу в движение), которые влияют на обмен веществ, изменяя функцию всего организма или отдельных органов и систем. Если сердечно-сосудистая, дыхательная, выделительная и другие системы организма обеспечивают определенные, строго специализированные специфические функции, то основная задача эндокринной системы заключается в координации деятельности органов и перечисленных систем. Эту функцию эндокринная система выполняет в тесном взаимодействии с центральной нервной системой (ЦНС), поэтому правильнее говорить о нейроэндокринной регуляции, о нейроэндокринной системе в организме.

Выделение эндокринологии в самостоятельную дисциплину произошло во второй половине XIX века. Понятие о железе внутренней секреции было сформулировано Дж. Мюллером в 1830 г., а в 1849 г. А. Бертольд показал, что пересадка семенников петухам в необычные места (брюшная полость и др.) предупреждала у них развитие посткастрационного синдрома. Было высказано предположение, что половая железа выделяет вещества непосредственно в кровь. В 1855 г. Клод Бернар ввел термин «железа внутренней секреции», полагая, что к таким железам относятся все органы, которые выделяют прямо в кровь продукты своего обмена. В этот же период Р. Грейвсом (1835) и Ц. Базедовым (1840) была описана клиническая картина диффузного токсического зоба, а Т. Аддисоном (1855) — хроническая надпочечниковая недостаточность. В 1886 г. П. И. Перемежко обосновал положение, что кол-

лоид щитовидной железы являются продуктом ее секреторной деятельности, а через год он же впервые описал строение гипофиза животных и человека. Н. К. Рогович (1887) впервые указал на взаимосвязь щитовидной железы и гипофиза.

В 1889—1890 г. Дж. Меринг и О. Минковский в эксперименте установили связь сахарного диабета с нарушением внутрисекреторной функции поджелудочной железы. Следует особо подчеркнуть значение работ Л. В. Соболева (1901), который доказал, что внутрисекреторная функция поджелудочной железы связана с панкреатическими островками (островки Лангерганса). Это послужило основой для успешного выделения инсулина из поджелудочной железы Ф. Бантингом и Ч. Бестом в 1921 г.

В первой половине XX века было выделено в чистом виде большинство гормонов: адреналин (1901), тироксин (1915), прогестерон (1934), АКТГ (1934), тестостерон (1934), кортикостероиды (1937—1952), трийодтиронин (1950), окситоцин и вазопрессин (1953). Установление химической структуры гормонов позволило осуществить их синтез, а в дальнейшем получить различные их аналоги, которые обладали биологической активностью, превосходя в несколько десятков раз натуральные гормоны.

Формирование эндокринологии в нашей стране связано с именем С. П. Боткина. Клинические идеи С. П. Боткина и его учеников легли в основу сформулированных основоположником отечественной эндокринологии В. Д. Шервинским научных представлений об этиологии, патогенезе, клинике и лечении многих эндокринных заболеваний. После победы Великой Октябрьской социалистической революции по его инициативе были организованы специализированные лаборатории в Москве и Харькове, которые затем были преобразованы в научно-исследовательские институты эндокринологии. Организация крупнейших в мире научно-исследовательских институтов эндокринологии (в Москве — в 1925 г., в Харькове — в 1927 г.) сыграла положительную роль в комплексном изучении различных проблем эндокринологии.

Дальнейшее развитие эндокринологии связано с именами И. П. Павлова, К. М. Быкова, А. А. Богомольца, В. Г. Баранова, Е. А. Васюковой, С. Г. Генеса, М. М. и Б. М. Завадовских, В. П. Комиссаренко, О. В. Николаева, С. М. Лейтеса, Н. А. Шерешевского, Н. А. Юдаева, Я. Х. Туракулова и др.

Изучение коррелятивных связей желез внутренней секреции и прежде всего функции передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез позволило М. М. Завадовскому (1933) сформулировать принцип «плюс — минус взаимодействие», который получил всеобщее признание и в настоящее время описывается как «положительная и отрицательная обратная связь».

Необходимо подчеркнуть, что изучение функции желез внутренней секреции проводилось отечественными учеными на основе передового анатомо-физиологического направления, нашедшего наиболее последовательное выражение в нервизме.

Идеи С. П. Боткина, И. П. Павлова, В. Д. Шервинского, А. В. Р...

нева и др. оказали огромное влияние на изучение нейрогуморальных реакций в условиях целостного организма, в котором ведущая роль принадлежит ЦНС (нервизм). Это положение в корне отличалось от взглядов зарубежных эндокринологов (Н. Пенде, Г. Селье и др.) о замкнутости, изолированности и исключительности эндокринных желез. В их представлении эндокринная система рассматривалась как особая система, функции которой координируются исключительно гипофизом.

Учение о нервизме нашло еще одно подтверждение в последние годы, когда из гипоталамуса были выделены гормоны, а в ЦНС обнаружены и изолированы многочисленные нейрогуморальные пептиды (эндорфин, энкефалин и др.), которые участвуют в регуляции функции многочисленных желез внутренней секреции. В этой связи необходимо подчеркнуть большой вклад советских ученых (Е. А. Васюкова, Н. М. Иценко, А. А. Войткевич, Е. И. Тараканов, Н. И. Гращенков и др.) в становлении нейроэндокринологии. Возникновению нейроэндокринологии предшествовала гипотеза В. М. Бехтерева, В. П. Осипова, А. А. Сухова о гормональной функции головного мозга, которая была подтверждена выделением из ЦНС биологически активных веществ — нейропептидов.

Отличительной особенностью отечественной медицины вообще и эндокринологии в частности является ее профилактическая направленность. Выявление факторов, способствующих предупреждению заболеваний, изучение начальных проявлений эндокринопатий и их стертых форм (О. В. Николаев, В. В. Алешин, Н. А. Шерешевский, И. В. Хвещ и др.) позволили ликвидировать эндемические очаги зоба в СССР, осуществлять раннюю диагностику и лечение диффузного токсического зоба и других заболеваний. Выявлена роль психоэмоциональных и физических травм в развитии эндокринопатий, высказано представление о нейроциркуляторной дистонии как предстадии диффузного токсического зоба (В. Г. Баранов).

Исследованиями Н. М. Иценко, В. П. Могильницкого, Е. А. Васюковой, Е. И. Тараканова и др. установлен гипоталамо-гипофизарный характер ряда эндокринных заболеваний, которые ранее относили к чисто «гипофизарным». Получены интересные данные о нейросекреции гипоталамуса (Е. И. Тараканов, Б. В. Алешин, А. А. Войткевич и др.).

В. Г. Баранов предложил метод лечения больных сахарным диабетом, основанный на щажении инсулярного аппарата поджелудочной железы, а С. Г. Генес и Е. Я. Резницкая разработали физиологическую диету для таких больных.

Большой вклад в разработку методов определения стероидных гормонов и их метаболитов, уточнения биосинтеза стероидных гормонов был сделан Н. А. Юдаевым и сотр. (Ю. А. Панков, М. А. Крехова, К. В. Дружинина и др.).

В научных учреждениях нашей страны синтезированы стероидные препараты: пролостон, дистрон и др. Создан анаболический

препарат силаболин, который по биологическому действию превосходит известные ранее анаболические стероиды (Н. А. Юдаев, В. П. Комиссаренко и др.). Химическим путем получены простагландины E_1, F_1, 11-дезоксипростагландин. Синтезированы тиролиберин (рифатироин), брадикинин, ангиотензин, вазопрессин, люлиберин, аналоги энкефалинов и эндорфинов, нейротензин, субстанция Р (Н. А. Юдаев, Е. И. Чазов, В. Н. Смирнов и др.).

В Советском Союзе создана система специализированной эндокринологической лечебно-профилактической помощи, позволяющая изучать распространенность эндокринных заболеваний, своевременно диагностировать их и оказывать квалифицированную помощь. Успешной борьбе с эндокринными заболеваниями способствуют диспансерный метод обслуживания и бесплатное снабжение медикаментами больных сахарным диабетом, гипофизарным нанизмом, с хронической надпочечниковой недостаточностью и др.

Глава I

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА. ГОРМОНЫ И МЕХАНИЗМ ИХ ДЕЙСТВИЯ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Эндокринная система у человека представлена железами внутренней секреции, ответственными за образование и высвобождение в кровь соответствующих гормонов. К эндокринной системе относятся гипофиз, щитовидная железа, околощитовидные железы, островковый аппарат поджелудочной железы, корковое и мозговое вещество надпочечников, яички, яичники, эпифиз, вилочковая железа (тимус) (рис. 1). См. цветную вклейку.

В последнее время установлено, что гипоталамус продуцирует и высвобождает в портальную систему гипофиза гормоны, которые повышают или угнетают активность соответствующих клеток передней доли гипофиза, секретирующих в свою очередь тропные гормоны.

Вилочковая железа (тимус) также вырабатывает гормональные вещества (тимозин, тимопоэтин, Т-активин и др.), необходимые для процессов дифференцировки Т-лимфоцитов. Накоплено много данных о желудочно-кишечных гормонах, которые секретируются клетками или скоплениями клеток, расположенными в тканях желудочно-кишечного тракта и относящимися к так называемой АПУД-системе (первые буквы слов: amine content, precursor uptake, decarboxylation, что означает содержание аминов, поглощение предшественников и декарбоксилирование). Характерным свойством клеток этой системы является их способность поглощать и накапливать предшественников биогенных аминов с последующим их декарбоксилированием, в результате чего образуются биологически активные вещества и полипептидные гормоны.

Немногим более 20 лет прошло со времени открытия нового класса биологически активных соединений – простагландинов (Pg), действующих в концентрации 10^{-11} моль/л. Вначале были идентифицированы PgE_2, PgF_2 и PgD_2, которые называются «классическими» простагландинами и имеют широкий спектр действия. Так, простагландины серии E_2 влияют на состояние сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы и органов дыхания, являются медиаторами воспаления, лихорадки и определенных типов боли. Простагландины серии F_{α} воздействуют на женскую репродуктивную, дыхательную и пищеварительную системы.

В 1975 г. были описаны тромбоксаны, а в 1976 г. — простациклин (простагландин I), которые являются производными простагландинов и участвуют в процессах агрегации и дезагрегации

тромбоцитов. Исходным продуктом для синтеза простагландинов in vivo служит арахидоновая кислота. В 1979—1980 гг. была обнаружена цепь превращений арахидоновой кислоты в лейкотриены, А, В и С, синтезируемые в полиморфно-ядерных лейкоцитах и принимающие участие в воспалительных реакциях.

Почки, выполняя основную выделительную функцию, являются также своеобразной эндокринной железой. Юкстагломерулярные клетки секретируют в кровь гормон ренин, под влиянием которого ангиотензиноген превращается в ангиотензин, а последний способствует синтезу и высвобождению альдостерона. В почках образуется и другой гормон — эритропоэтин, который стимулирует развитие и высвобождение эритроцитов из костного мозга. Здесь же под влиянием 1-гидроксилазы осуществляется гидроксилирование биологически неактивной формы 25 (OH) витамина D в активную форму — 1,25 $(OH)_2$ витамина D.

В последнее время установлено, что и сердце является эндокринной железой. В его предсердии синтезируется и выделяется в кровь предсердный натрийуретический гормон, являющийся пептидом и влияющий на процессы ретенции натрия почками.

Наконец, в последние годы установлено, что в ЦНС образуются особые вещества, — нейроэндокринные пептиды (нейрогормоны) α- и β-эндорфины, энкефалин, структурно являющиеся частью молекулы β-липотропина.

β-Эндорфин при внутривенном введении или при непосредственном введении в мозг оказывает выраженное анальгетическое действие. Энкефалины выполняют функцию нейропередатчиков (нейротрансмиттеров).

Нейроэндокринная система обеспечивает регуляцию, координацию и интеграцию различных функций организма. Единство и взаимосвязь нервных и эндокринных механизмов регуляции четко прослеживаются на примере гипоталамуса, специальные клетки которого воспринимают афферентные и эфферентные нервные импульсы и передают их дальше уже гуморальным путем — посредством секреции гипоталамических гормонов в портальную систему гипофиза. Следовательно, в области гипоталамуса происходит преобразование нервных импульсов в гуморальные сигналы. Другие эндокринные клетки и, в частности, клетки АПУД-системы обладают способностью образовывать не только гормоны, но и нейропередатчики, или нейромедиаторы.

Таким образом, правильнее говорить не об эндокринной, а о нейроэндокринной системе организма. Функциональная активность и морфологическая структура эндокринных желез находятся под контролем и регулирующим влиянием ЦНС. Еще в 1935 г. А. Д. Сперанский писал, что «гуморальный фактор есть один из видов отражения нервных влияний в периферических тканях, без чего ни одна нервная функция нам вообще не известна». Современные исследования полностью подтвердили это положение.

Функциональная активность эндокринной системы зависит не только от способности желез внутренней секреции продуциро-

вать необходимое количество гормонов. Большинство гормонов, секретируемых периферическими эндокринными железами, доставляется к соответствующим органам или тканям-мишеням в связанном с белками крови состоянии. Так, глюкокортикоиды — гормоны коры надпочечников, связываются глюкокортикоидсвязывающими белками крови, основным из которых является транскортин. Тироидные гормоны связываются тироксинсвязывающими глобулинами, преальбуминами и альбуминами. Белки крови выполняют при этом в основном транспортную функцию. Гормоны, связанные с ними, биологически неактивны, т. е. неспособны комплексироваться с соответствующим рецептором. Для того чтобы произошло взаимодействие гормона с рецептором, гормоны должны диссоциировать из фракции, связанной с белками крови. Как правило, фракция свободного гормона составляет небольшую часть от его общего количества, циркулирующего в кровеносной системе, но именно эта фракция обеспечивает присущий этому гормону биологический эффект. Изменение в ту или иную сторону количества белков крови, связывающих гормоны, приводит к развитию патологических состояний, обусловленных избытком или недостатком эффекта соответствующего гормона.

Важным условием нормального функционирования эндокринной системы является также состояние ткани-мишени. Так принято называть ткань, чувствительную к действию данного гормона и отвечающую специфическим биологическим эффектом на это действие. Способность тканей-мишеней реагировать на соответствующий гормон определяется наличием рецепторов, осуществляющих взаимодействие с этим гормоном. Например, адренокортикотропный гормон (АКТГ) циркулирует по всему организму, но только в надпочечниках имеются рецепторы, способные комплексироваться с ним. Поэтому органом или тканью-мишенью для АКТГ является надпочечник; здесь гормон оказывает свое биологическое действие — стимулирует процессы стероидогенеза. Изменение функционального состояния рецепторного аппарата приводит к возникновению тех же симптомов, которыми проявляется избыточная или недостаточная секреция соответствующих гормонов.

Эндокринную функцию организма обеспечивают системы, в которые входят: 1) эндокринные железы, секретирующие гормон; 2) гормоны и различные пути их транспорта; 3) соответствующие органы или ткани-мишени, отвечающие на действие гормонов. Эндокринная система организма в целом поддерживает постоянство внутренней среды, необходимое для нормального протекания физиологических процессов.

ГОРМОНЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Первоначально термином «гормон» обозначали химические вещества, которые секретируются железами внутренней секреции в лимфатические или кровеносные сосуды, циркулируют в

крови и оказывают действие на различные органы и ткани, находящиеся на значительном расстоянии от места их образования. Оказалось, однако, что некоторые из этих веществ (например, норадреналин), циркулируя в крови как гормоны, выполняют функцию нейропередатчика (нейротрансмиттера), тогда как другие (соматостатин) являются и гормонами, и нейропередатчиками. Кроме того, отдельные химические вещества секретируются эндокринными железами или клетками в виде прогормонов и только на периферии превращаются в биологически активные гормоны (эстрадиол, ангиотензиноген и др.).

В настоящее время различают следующие варианты действия гормонов: 1) гормональное, т. е. действие на значительном удалении от места образования; 2) изокринное, или местное, действие, когда химическое вещество, синтезированное в одной клетке, оказывает действие на клетку, расположенную в тесном контакте с первой, и высвобождение этого вещества осуществляется в межтканевую жидкость и кровь; 3) нейрокринное, или нейроэндокринное, действие, когда гормон, высвобождаясь из нервных окончаний, выполняет функцию нейротрансмиттера или нейромодулятора, т. е. вещества, изменяющего (обычно усиливающего) действие нейротрансмиттера; 4) паракринное — разновидность изокринного действия, но при этом гормон, образующийся в одной клетке, поступает в межклеточную жидкость и влияет на ряд клеток, расположенных в непосредственной близости; 5) аутокринное действие, когда высвобождающийся из клетки гормон оказывает влияние на ту же клетку, изменяя ее функциональную активность.

По химической природе гормоны делятся на белковые, стероидные (или липидные) и производные аминокислот.

Белковые гормоны подразделяют на пептидные: АКТГ, соматотропный (СТГ), меланоцитостимулирующий (МСГ), пролактин, паратгормон, кальцитонин, инсулин, глюкагон, и протеидные — гликопротеиды: тиротропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ), тироглобулин. Гипоталамические гормоны и гормоны желудочно-кишечного тракта принадлежат к олигопептидам, или малым пептидам. К липидным (стероидным) гормонам относятся кортикостерон, кортизол, альдостерон, прогестерон, эстрадиол, эстрон, эстриол, тестостерон, которые секретируются корой надпочечника и половыми железами. К этой группе можно отнести и стеролы витамина D. Производными арахидоновой кислоты являются, как уже указывалось, простагландины. Адреналин и норадреналин, синтезируемые в мозговом слое надпочечника и других хромаффинных клетках, а также тироидные гормоны являются производными аминокислоты тирозина. Белковые гормоны гидрофильны и переносятся кровью в свободном состоянии. Стероидные и тироидные гормоны гидрофобны, отличаются небольшой растворимостью, основное их количество циркулирует в крови в связанном с белками состоянии.

Гормоны осуществляют свое биологическое действие, комплексируясь с рецепторами — информационными молекулами, трансформирующими гормональный сигнал в гормональное действие. К настоящему времени идентифицировано около 60 гормональных рецепторов, причем более половины из них локализуется на мембранах клеток. Другие гормоны взаимодействуют с рецепторами, расположенными внутриклеточно (цитоплазматическими и ядерными). Приводим перечень гормонов, взаимодействующих с мембранными и внутриклеточными рецепторами клеток-мишеней.

I. *Гормоны, взаимодействующие с рецепторами, расположенными на плазматической мембране клеток*

А. Белковые гормоны.
Гликопротеидные гормоны: ТТГ, ФСГ, ЛГ, хорионический гонадотропин.
СТГ, пролактин, хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген).
Инсулин, инсулиноподобные факторы роста I и II, соматомедины, релаксин, фактор роста нервов.
Гастрин, холецистокинин.
Глюкагон (панкреатический и кишечный), секретин, вазоактивный кишечный пептид, желудочный ингибиторный полипептид.
АКТГ и α-МСГ.
Энкефалины, эндорфины, β-липотропин.
Окситоцин, вазопрессин.
Эпидермальный фактор роста, урогастрон.
Паратирин (паратгормон), кальцитонин.
Тиролиберин, гонадолиберин, соматостатин, соматолиберин.
Б. Катехоламины.
В. Простагландины.
Г. Серотонин, нейротензин, вещество Р.

II. *Гормоны, взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами*

А. Стероидные гормоны.
Глюкокортикоиды и минералокортикоиды.
Эстрогены, андрогены, прогестины.
Стеролы — 1,25 $(OH)_2$ — витамин D.
Б. Тироидные гормоны.

Ко многим гормонам рецепторы еще не идентифицированы. Так, из 30 известных простагландинов, простациклинов, тромбоксанов рецепторы определены лишь к шести.

Мембранные рецепторы являются интегральными компонентами плазматических мембран. Связь гормона с соответствующим рецептором характеризуется высокой аффинностью, т. е. высокой степенью сродства рецептора к данному гормону.

Биологический эффект гормонов, взаимодействующих с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, осуществляется с участием «вторичного мессенджера», или передатчика. В зависимости от того, какое вещество выполняет его функцию, гормоны можно разделить на три группы: 1) гормоны, оказывающие биологический эффект с участием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ); 2) гормоны, осуществляющие свое действие с участием в качестве внутриклеточного «второго мессенджера» ионизированного кальция; 3) полипептидные и белко-

вые гормоны, для которых «вторичный мессенджер» пока неизвестен.

При изучении механизма действия глюкагона и адреналина на процессы распада гликогена в печени Сатерлендом и др. (1959) установлено, что влияние этих гормонов осуществляется посредством стимуляции активности фермента клеточной мембраны аденилатциклазы, который катализирует превращение внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) в цАМФ.

АТФ — Аденилатциклаза, Mg^{2+} или Mn^{2+} → цАМФ → Фосфодиэстераза → АМФ

Аденилатциклаза состоит из трех компонентов: рецептора, регуляторного белка и каталитической субъединицы, которые в обычном (т. е. нестимулированном) состоянии разобщены между собой (схема 1). Рецептор располагается на внешней, а регуляторная единица — на внутренней поверхности плазматической мембраны. Регуляторная единица, или g-белок, в отсутствие гормона связана с гуанозиндифосфатом (ГДФ). Комплексирование гормона с рецептором вызывает диссоциацию комплекса g-белок — ГДФ и взаимодействие g-белка с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Образовавшийся комплекс g-белок — ГТФ присоединяет каталитическую субъединицу, образуя активную аденилатциклазу. Роль гормона заключается, таким образом, в осуществлении замены комплекса g-белок — ГДФ на комплекс g-белок — ГТФ. Последний активирует каталитическую субъединицу, конвертируя ее в состояние, обладающее высокой аффинностью к комплексу АТФ — Mg^{2+}, который быстро превращается в цАМФ. Одновременно с активацией аденилатциклазы и образованием цАМФ комплекс g-белок — ГТФ вызывает диссоциацию гормонорецеп-



Схема 1. Механизм действия белковых гормонов путем активации цАМФ. Объяснение в тексте.

Р — рецептор; Г — гормон; АЦ — аденилатциклаза.

торного комплекса путем снижения сродства рецептора к гормону.

Образовавшийся цАМФ активирует в свою очередь цАМФ-зависимые протеинкиназы. Они представляют собой ферменты, осуществляющие фосфорилирование соответствующих белков, т. е. перенос фосфатной группы от АТФ к гидроксильной группе серина, треонина или тирозина, входящих в молекулу белка. Фосфорилированные таким образом белки непосредственно осуществляют биологический эффект гормона.

В настоящее время установлено, что к первой группе гормонов относятся АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, хорионический гонадотропин, МСГ, антидиуретический гормон (вазопрессин), катехоламины (когда их влияние осуществляется через β-адренергические рецепторы), глюкагон, паратирин, кальцитонин, секретин, гонадотропин, тиролиберин, липотропин. Ответ на действие этих гормонов наблюдается уже через короткий промежуток времени и, как правило, прямо пропорционален количеству «вторичного мессенджера» — цАМФ.

Ко второй группе гормонов принадлежат окситоцин (отчасти и вазопрессин), гастрин, холецистокинин, ангиотензин и катехоламины, осуществляющие действие через α-адренорецепторы. Здесь в роли «вторичного мессенджера» выступает ионизированный кальций — Ca^{2+}, а точнее кальцийполифосфоинозитидная система.

Биологическое действие кальция обеспечивается тремя основными механизмами: изменением проницаемости клеточной мембраны для ионов и активности ферментов, а также взаимодействием с внутриклеточной микротубулярно-ворсинчатой системой, вовлеченной в секреторные процессы клетки.

Как известно, кальций находится в связанном с белками состоянии внутри клетки и в свободной форме во внеклеточной жидкости. Внутриклеточный свободный кальций, который выполняет роль «вторичного мессенджера», поступает из внеклеточ-

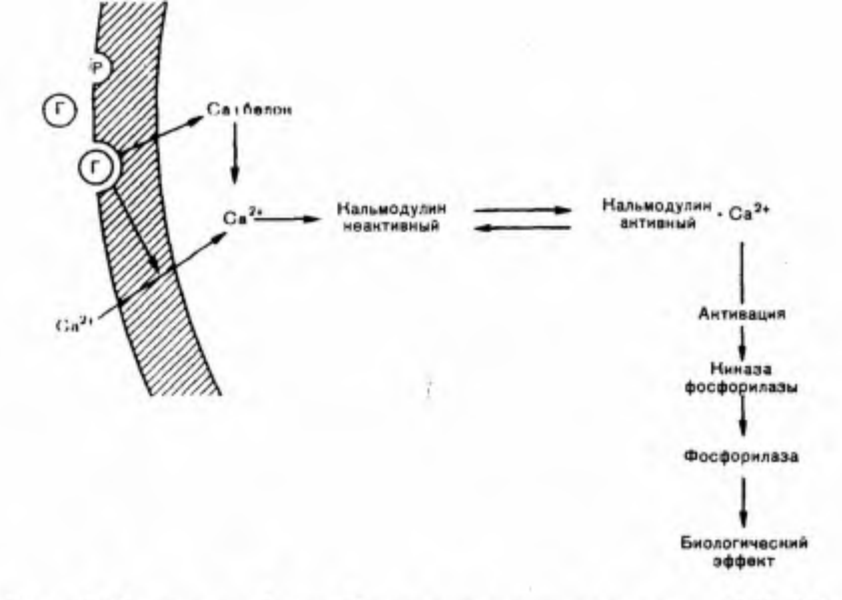


Схема 2. Механизм действия белковых гормонов посредством Ca^{2+}. Объяснение в тексте.

Р — рецептор; Г — гормон; Са + белок — внутриклеточный кальций в связанной с белками форме.

ной жидкости через плазматическую мембрану клетки или высвобождается внутриклеточно из связи с белками. Внутриклеточный свободный кальций влияет на соответствующие киназы фосфорилаз, лишь будучи связанным с внутриклеточным белком — кальмодулином.

Кальмодулин — рецепторный белок с высокой аффинностью к кальцию, состоит из 148 аминокислотных остатков и присутствует во всех содержащих ядро клетках. Его молекулярная масса (мол. м.) 17 000, каждая молекула имеет 4 рецептора для связывания кальция.

В состоянии функционального покоя концентрация свободного кальция во внеклеточной жидкости выше, чем внутри клетки, благодаря функционированию кальциевого насоса (АТФазы) и транспортировке кальция из клетки в межклеточную жидкость. В этот период кальмодулин находится в неактивной форме. Комплексирование гормона с рецептором приводит к повышению внутриклеточного уровня свободного кальция, который вступает в связь с кальмодулином, превращает его в активную форму и оказывает влияние на кальций — чувствительные белки или ферменты, ответственные за соответствующий биологический эффект гормона. Механизм действия гормонов этой группы представлен на схеме 2.

Повышенный уровень внутриклеточного кальция стимулирует затем кальциевый насос, который «перекачивает» свободный кальций в межклеточную жидкость, снижает его уровень в клетке, вследствие чего кальмодулин переходит в неактивную форму и в клетке восстанавливает состояние функционального покоя. Кальмодулин также воздействует на аденилатциклазу, гуанилатциклазу, фосфодиэстеразу, фосфорилазкиназу, миозинкиназу, фосфолипазу A_2, Ca^{2+}- и Mg^{2+}-АТФазу, стимулирует высвобождение нейротрансмиттеров, фосфорилирование белков мембран. Изменяя транспорт кальция, уровень и активность циклических нуклеотидов и опосредованно обмен гликогена, кальмодулин участвует в секреторных и других функциональных процессах, протекающих в клетке. Он является динамическим компонентом митотического аппарата, регулирует полимеризацию микротубулярно-ворсинчатой системы, синтез актомиозина и активацию мембран кальциевого «насоса». Кальмодулин — аналог мышечного белка тропонина С, который путем связывания кальция образует комплекс актина и миозина, а также активирует миозин-АТФазу, необходимую для повторного взаимодействия актина и миозина.

Исследованиями последних лет установлено, что медиаторами гормонального действия могут являться простагландины и их производные (PgE, PgF, простациклин и тромбоксаны), образующиеся из общего предшественника арахидоновой кислоты. Взаимодействие гормона с рецептором способствует разрушению мембранных фосфолипидов и повышенному образованию арахидоновой кислоты и простагландинов, опосредующих гормональный ответ. Кроме того, в качестве вторичного мессенджера может выступать диацилглицерин, также образующийся в результате разрушения мембранных фосфолипидов.

Диацилглицерин относится к так называемой полифосфоинозидной системе. Эта система включает два внутриклеточных вторичных мессенджера, которые образуются из мембранного полифосфоинозида, называемого фосфатидилинозитол-4,5-бифосфатом ($ФИФ_2$). Комплексирование гормона с рецептором вызывает гидролиз $ФИФ_2$ фосфорилазой, в результате чего образуются два мессенджера-инозитолтрифосфат ($ИФ_3$) и диацилглицерин. $ИФ_3$ способствует повышению уровня внутриклеточного кальция, в первую очередь за счет мобилизации последнего из эндоплазматической сети, а затем и за счет поступления в клетку внеклеточного кальция. Диацилглицерин в свою очередь активирует специфические протеинкиназы. Последние фосфорилируют определенные ферменты ответственные за конечный биологический эффект. Не исключено, что разрушение $ФИФ_2$ наряду с выходом двух мессенджеров и увеличением содержания внутриклеточного кальция индуцирует и образование простагландинов, являющихся потенциальными стимуляторами цАМФ.

К третьей группе гормонов, для которых «вторичный мессенджер» пока неизвестен, относятся СТГ, пролактин, хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген), соматостатин, ин-

сулин, инсулиноподобные факторы роста (соматомедины, факторы роста I и II и др.).

Гормоны этой группы оказывают как быстрое, так и позднее влияние на клетки-мишени. Быстрое влияние, которое проявляется через несколько секунд или минут, в основном направлено на обеспечение транспорта различных веществ (глюкоза, аминокислоты, ионы) через мембрану клетки. Позднее действие гормона заключается в усилении синтеза белка, активации ферментов и обнаруживается лишь через несколько минут или даже часов.

Интенсивно изучается в настоящее время механизм действия инсулина. Рецепторы к инсулину располагаются на плазматических мембранах и состоят из трех или четырех субъединиц. Считается, что комплексирование гормона с рецептором приводит к активированию процессов транспорта веществ через клеточную мембрану, однако остается неизвестным механизм опосредования внутриклеточных эффектов инсулина. Четко установлено, что цАМФ не может быть «вторичным мессенджером» в осуществлении этих влияний. Если действие гормонов, опосредуемое через цАМФ, заключается в стимуляции процессов фосфорилирования в клетке-мишени, то действие инсулина, наоборот, выражается в стимуляции процессов дефосфорилирования. Механизм действия инсулина, таким образом, противоположен тому, который осуществляется с помощью цАМФ-зависимых протеинкиназ.

Существует предположение, что «вторичным мессенджером» для инсулина могли бы быть некоторые ионы, например Ca^{2+}, K^{+}, Mg^{2+} или цГМФ. Доказано реальное существование «вторичного мессенджера» для инсулина, который представляет собой растворимое вещество, являющееся эндогенным компонентом клетки-мишени.

Имеются достоверные данные, что, помимо мембранных рецепторов, места связывания инсулина локализуются на мембранах ядер комплекса Гольджи. В этой связи высказывается мнение, что инсулин и другие полипептидные гормоны этой группы проходят через мембрану клетки и, связываясь с внутриклеточными структурами (рецепторами), непосредственно регулируют внутриклеточные процессы. Некоторые исследователи, однако, считают, что проникает через мембрану клетки не целая (интактная) молекула полипептидного гормона, а лишь ее фрагмент, который и выполняет функцию «вторичного мессенджера». Этот фрагмент образуется в результате частичного разрушения молекулы гормона в процессе гормонорецепторного взаимодействия. Не исключено также, что в мембране клетки имеется специальный белок, функция которого состоит в связывании гормона, транспорте его через мембрану к рецепторам, расположенным внутри клетки. После этого гормон, освободившись из связи с белком, взаимодействует с рецепторами ядра или рибосом и оказывает специфическое действие на процессы синтеза РНК и ДНК. Возможные механизмы действия инсулина и других гормонов этой группы представлены на схеме 3.

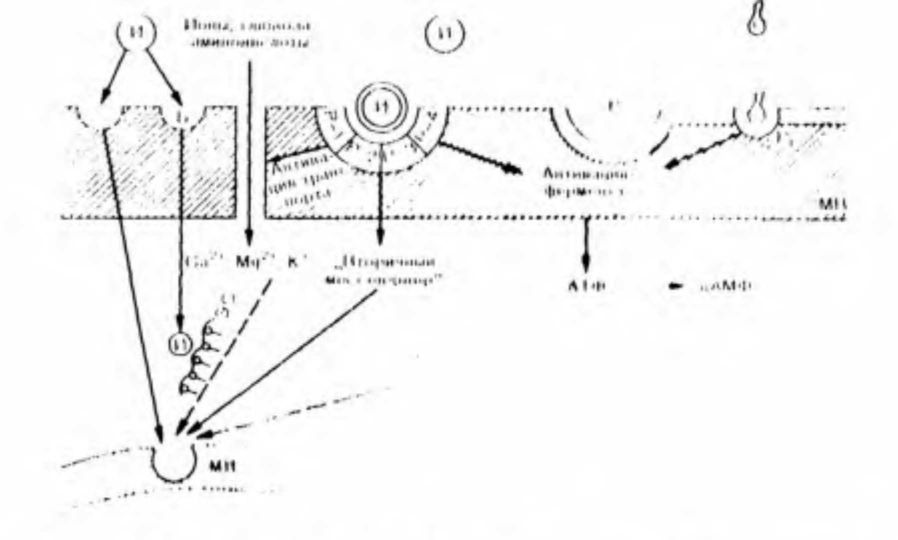


Схема 3. Возможный механизм действия инсулина. Объяснение в тексте.

МК — мембрана клетки; МЯ — мембрана ядра; Ц — цитоплазматическая сеть; И — инсулин; Б — белок — транспортер инсулина; Р — рецептор к инсулину; Р-1, Р-2, Р-3, Р-4 — субъединицы рецептора; Г — другой гормон (СТГ, ИФР-1 или ПТГ); Р — рецептор к этому гормону. Сплошная стрелка — точно установленные процессы и влияния, пунктирная — предположительные процессы и влияния.

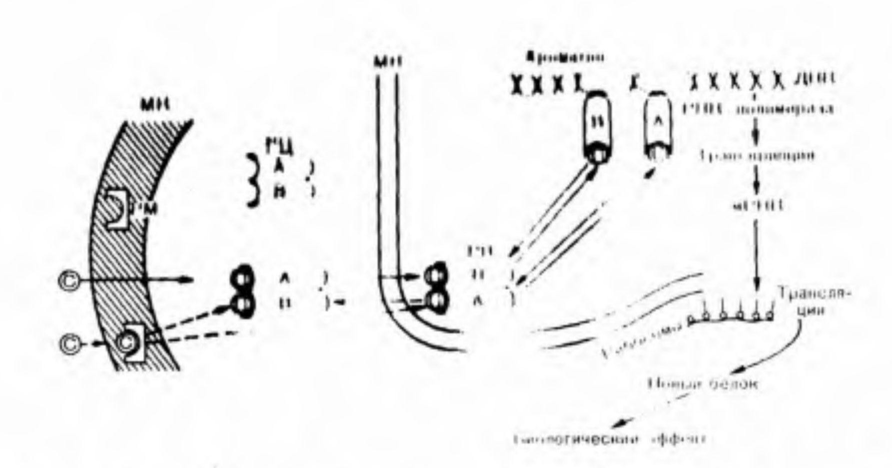


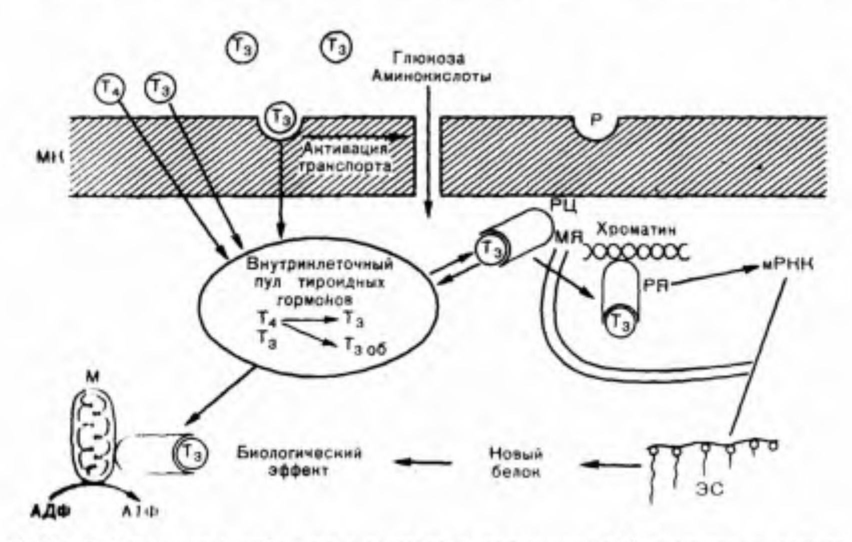
Схема 4. Механизм действия стероидных гормонов. Объяснение в тексте.

МК — мембрана клетки; РМ — рецептор мембраны клетки; МЯ — мембрана ядра; РЦ — цитоплазматический рецептор; РЯ — рецептор ядра; С — стероидный гормон; А и В — субъединицы цитоплазматического рецептора. Сплошная стрелка — точно установленные процессы и влияния, пунктирная — предполагаемые процессы и влияния.

Иной механизм действия стероидных гормонов (схема 4), к которым относятся гормоны коры надпочечников и половые гормоны. Стероидные гормоны транспортируются в крови в связанном с белками состоянии, и лишь незначительная их часть находится в свободной форме. Гормон, находящийся в свободной форме, способен взаимодействовать с мембраной клетки и проходить через нее в цитоплазму, где связывается с цитоплазматическим рецептором, который отличается высокой специфичностью. Например, из гепатоцитов выделены рецепторные белки, связывающие только глюкокортикоиды или эстрогены. В настоящее время идентифицированы рецепторы к эстрадиолу, андрогенам, прогестерону, глюкокортикоидам и минералокортикоидам. Концентрация рецепторов в соответствующих тканях-мишенях составляет от 10^3 до $5 \cdot 10^4$ на клетку. Структура стероидных рецепторов пока неизвестна, но все они являются белками с мол. м. около 70 000.

Считается, что стероидные гормоны образуют с цитоплазматическим рецептором гормонорецепторный комплекс, который подвергается трансформации и перемещается (транслоцируется) в ядро, где стероид связывается ядерным хроматином.

Наряду с этим имеются данные, что стероиды вначале связываются специфическими белками мембраны клетки, которые транспортируют их или к цитоплазматическому рецептору, или, минуя его, непосредственно к рецепторам ядра. Цитоплазматический рецептор состоит из двух субъединиц. В ядре клетки субъединица А, взаимодействуя с ДНК, триггирует (запускает) процесс



Схма 5. Механизм действия тироидных гормонов. Объяснение в тексте.

МК — мембрана клетки; Р — рецептор мембраны; МЯ — мембрана ядра; РЦ — цитоплазматический рецептор; РЯ — рецептор ядра; ЭС — эндоплазматическая сеть; М — митохондрии; T_3 трийодтиронин; T_4 — тироксин; $T_{3об}$ — обратный T_3.

транскрипции, а субъединица В связывается с негистоновыми белками. Эффект действия стероидных гормонов проявляется не сразу, а спустя определенное время, которое необходимо для образования РНК и последующего синтеза специфического белка.

Тироидные гормоны (тироксин — T_4 и трийодтиронин — T_3), так же как и стероидные, легко диффундируют через липидную клеточную мембрану и связываются внутриклеточными белками (схема 5). По другим данным, тироидные гормоны взаимодействуют сначала с рецептором на плазматической мембране и лишь после этого попадают в цитоплазму, где комплексируются с белками, образуя так называемый внутриклеточный пул тироидных гормонов. Биологическое действие в основном осуществляется T_3, в то время как T_4 дейодируется, превращаясь в T_3, который связывается с цитоплазматическим рецептором. Если стероидцитоплазматический комплекс транслоцируется в ядро клетки, то тироидцитоплазматический комплекс сначала диссоциирует и T_3 непосредственно связывается рецепторами ядра, обладающими к нему высокой аффинностью. Кроме того, высокоаффинные рецепторы к T_3 обнаруживаются и в митохондриях. Считается, что калоригенное действие тироидных гормонов осуществяется в митохондриях посредством генерации новой АТФ, для образования которой используется аденозиндифосфат (АДФ).

Тироидные гормоны регулируют синтез белка на уровне транскрипции, и это их действие, обнаруживаемое через 12—24 ч, может быть блокировано введением ингибиторов синтеза РНК. Помимо внутриклеточного действия, тироидные гормоны стимулируют транспорт глюкозы и аминокислот через клеточную мембрану, непосредственно влияя на активность некоторых локализованных в ней ферментов.

Таким образом, специфическое действие гормона проявляется лишь после комплексирования его с соответствующим рецептором. Рецептор после опознавания и связывания гормона генерирует химические или физические сигналы, которые вызывают последовательную цепь пострецепторных взаимодействий, заканчивающихся проявлением специфического биологического эффекта гормона.

Отсюда следует, что биологическое действие гормона зависит не только от его содержания в крови, но и от количества и функционального состояния рецепторов, а также от уровня функционирования пострецепторного механизма.

Количество клеточных рецепторов, как и других компонентов клетки, постоянно изменяется, отражая процессы синтеза и разрушения. Основная роль в регуляции количества рецепторов принадлежит гормонам. Имеются обратные взаимоотношения между уровнем гормонов в межтканевой жидкости и количеством рецепторов. Так, например, при гиперинсулинизме и ожирении снижается на 50—60 % количество инсулиновых рецепторов, локализованных на гепатоцитах, адипоцитах, тимоцитах, моноцитах, и, наоборот, инсулиндефицитные состояния у животных сопро-

вождаются увеличением количества рецепторов к инсулину. Таким образом, изменение чувствительности органов и тканей к гормонам осуществляется посредством механизмов обратной связи (down regulation).

Некоторые гормоны могут влиять на количество не только «собственных» рецепторов, но и рецепторов к другому гормону. Так, прогестерон уменьшает, а эстрогены увеличивают количество рецепторов одновременно и к эстрогенам, и к прогестерону.

Снижение чувствительности к гормону может быть обусловлено следующими механизмами: 1) уменьшением аффинности рецептора вследствие влияния других гормонов и гормонорецепторных комплексов; 2) снижением количества функционирующих рецепторов в результате высвобождения их из мембраны во внеклеточное пространство; 3) инактивацией рецептора вследствие конформационных изменений; 4) разрушением рецепторов путем повышения активности протеаз или деградацией гормонорецепторного комплекса под влиянием ферментов лизосом; 5) угнетением синтеза новых рецепторов.

Для каждого вида гормонов имеются агонисты и антагонисты. Последние представляют собой вещества, которые способны конкурентно связывать рецептор к гормону, снижая его биологический эффект. Агонисты, наоборот, комплексируясь с соответствующим рецептором, усиливают действие гормона. Так, для кортизола прогестерон является антагонистом, кортикостерон — агонистом, а альдостерон — слабым агонистом. Антагонистом альдостерона служит спиронолактон. Эти взаимоотношения учитывают не только в эксперименте при уточнении механизма действия гормонов, но и в клинической практике.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Углеводный обмен. Как известно, глюкоза является основным и почти единственным источником питания инсулиннезависимых тканей.

Установлено, что головной мозг массой 1400 г при интенсивности кровоснабжения 60 мл/100 г массы в минуту потребляет 80 мг глюкозы, т. е. около 115 г за 24 ч. Печень, которая является основным местом синтеза глюкозы (лишь незначительная часть глюкозы образуется в почках и мышцах), способна генерировать ее со скоростью 130 мг/мин. Таким образом, более 60 % всей глюкозы, образующейся печенью, идет на обеспечение нормальной активности ЦНС, причем это количество остается неизменным не только при гипергликемии, но даже при диабетической коме. Потребление глюкозы ЦНС уменьшается лишь после того, как уровень ее в крови падает ниже 1,65 ммоль/л (30 мг %).

В организме человека и животных поступившая из желудочно-кишечного тракта глюкоза превращается в гликоген — полимер глюкозы с большой молекулярной массой. В синтезе его молекулы участвуют от 2 000 до 20 000 молекул глюкозы. Образование

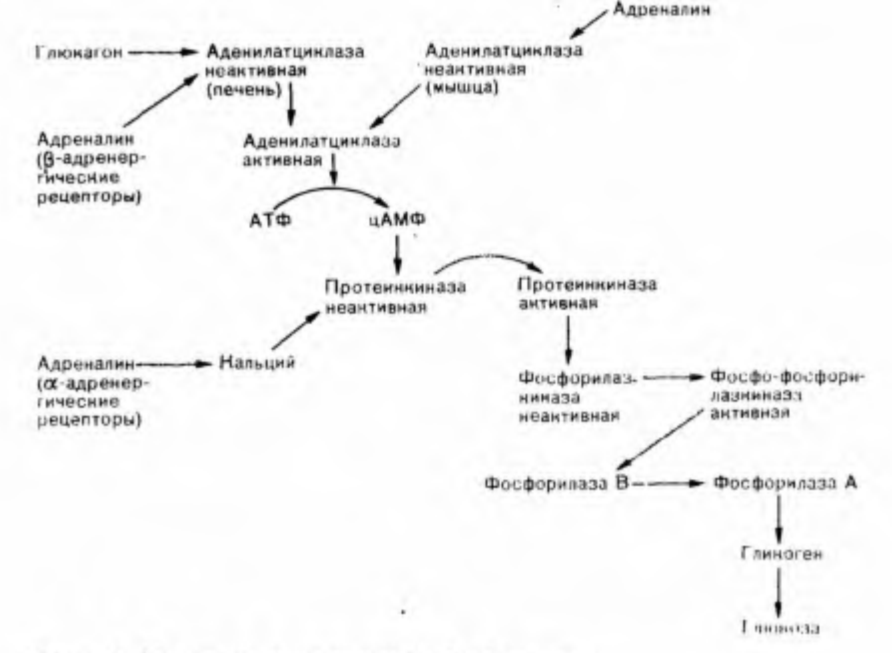


Схема 6. Механизм активирования фосфорилазы.

гликогена из глюкозы начинается с процесса фосфорилирования ее с помощью ферментов глюкокиназы (в печени) и гексокиназы (в других тканях) с образованием глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) и последующей конверсией в глюкозо-1-фосфат (Г-1-Ф) и в уридиндифосфоглюкозу (УДФГ). Далее при помощи ферментов полимеризации образуются длинноцепочечные «ветвистые» (имеющие боковые цепи) структуры гликогена. Синтез гликогена происходит при участии нескольких ферментов. Конверсия Г-6-Ф в Г-1-Ф и обратная реакция контролируются ферментом фосфоглюкомутазой; образование уридиндифосфоглюкозы происходит при участии УДФГ-пирофосфорилазы, гликогена — гликоген-синтетазы (уридиндифосфоглюкозилтрансферазы), а «ветвистой» структуры гликогена — под влиянием гликогенветвящегося фермента (α-1,4-гликан: α-1,4-гликан-6-гликозилтрансфераза). Синтез гликогена носит название гликогеногенеза, а распад — гликогенолиза.

В процессе высвобождения глюкозы из гликогена принимает участие также несколько ферментов. Ключевым среди них является фосфорилаза. Фосфорилаза под влиянием цАМФ и фосфорилазкиназы из неактивной формы конвертируется в активную (схема 6). Эта форма высвобождает из гликогена Г-1-Ф, который посредством фосфоглюкомутазы превращается в Г-6-Ф. Оба монофосфата после дефосфорилирования (соответственно фер-

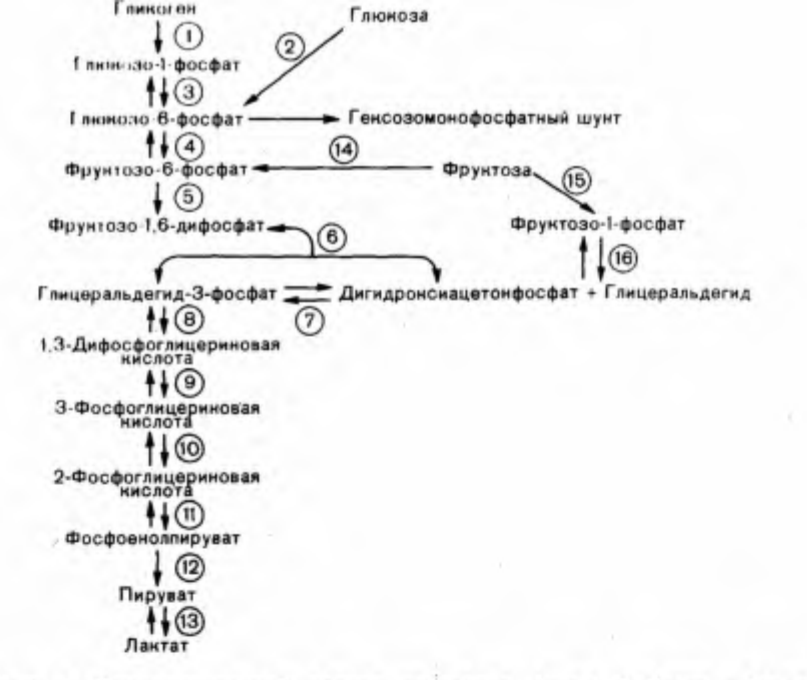


Схема 7. Гликолитический распад углеводов (цикл Эмбдена — Меергофа).

1 — фосфорилаза; 2 — гексокиназа; 3 — фосфоглюкомутаза; 4 — гексозофосфатизомераза; 5 — фосфофруктокиназа; 6 — альдолаза; 7 — трифосфат изомераза; 8 — глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; 9 — фосфоглицераткиназа; 10 — фосфоглицеромутаза; 11 — енолаза; 12 — пируваткиназа; 13 — лактатдегидрогеназа; 14 — гексокиназа; 15 — кетогексокиназа; 16 — кетозо-1-фосфатальдолаза.

ментами глюкозо-1-фосфатазой и глюкозо-6-фосфатазой) трансформируются в глюкозу. Кроме того, глюкоза образуется также непосредственно из гликогена с помощью ферментов, отщепляющих боковые цепи гликогена (α-1,6-трансгликозидаза).

Окисление Г-6-Ф осуществляется гликолитическим путем (цикл Эмбдена-Меергофа) в анаэробных условиях (схема 7). Гликолитический цикл обмена глюкозы заканчивается образованием пировиноградной кислоты, которая затем конвертируется в молочную кислоту. В присутствии кислорода в митохондриях пируват декарбоксилируется в ацетил-КоА. Это превращение контролируется ферментом пируватдегидрогеназой, активность которого угнетается ацетил-КоА (конкурентно с КоА). Таким образом, в регуляции активности пируватдегидрогеназы большое значение имеет количественное содержание жирных кислот и кетоновых тел, при окислении которых количественное соотношение ацетил-КоА и КоА изменяется в пользу первого.

Обмен фруктозы также осуществляется гликолитическим путем. Часть фруктозы превращается в глюкозу. Другая часть под

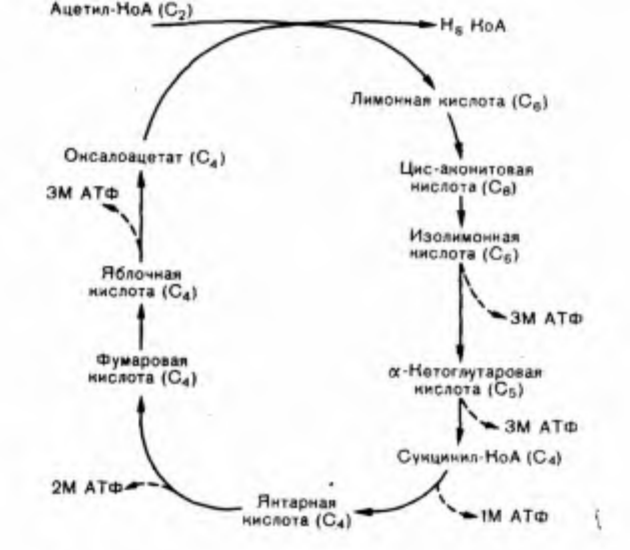


Схема 8. Цикл Кребса (лимоннокислый цикл).

влиянием кетогексокиназы превращается в фруктозо-1-фосфат и далее в дигидроксиацетонфосфат, дальнейшие изменения которого происходят в гликолитическом цикле.

Образовавшийся в результате гликолиза в цикле Эмбдена — Меергофа ацетил-КоА (продукт окислительного декарбоксилирования пирувата) окисляется до воды и углекислого газа в цикле Кребса (лимоннокислый цикл). Этот процесс осуществляется восемью последовательными ферментативными реакциями, в итоге которых высвобождается энергия (схема 8). Полный распад одной молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ, причем 24 из них образуются в цикле Кребса. Ферменты этого цикла локализуются в матриксе митохондрий (в стенке внутренней мембраны). Поступивший в цикл Кребса ацетил-КоА является конечным продуктом катаболизма не только углеводов, но также липидов и таких аминокислот, как фенилаланин, тирозин, лейцин, лизин и изолейцин.

Кроме того, существует прямой путь окисления глюкозы — гексозомонофосфатный (пентозный) цикл, который преобладает в эритроцитах, половых железах, коре надпочечников, печени. Хотя окисление в гексозомонофосфатном цикле составляет всего 2 % от обмена углеводов (при сахарном диабете может увеличиваться до 6 %), для организма значение этого цикла очень велико. Особенность этого процесса — образование пентоз, накопление $NADPH_2$ — кофермента дегидрогеназ, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, холестерина, жирных кислот, активировании фолиевой кислоты и образовании АТФ.



Схема 9. Гексозомонофосфатный (пентозный) цикл.

1 — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; 2 — глюконолактоназа; 3 — фосфоглюконатдегидрогеназа.

Гексозомонофосфатный цикл обеспечивает также процессы гидроксилирования, необходимые для синтеза биогенных аминов (катехоламины, серотонин) и стероидных гормонов коры надпочечников.

Последовательная цепь реакций пентозного цикла (схема 9) приводит к образованию рибулозо-5-фосфата, который идет на построение нуклеотидов или серией обратных реакций преобразуется в гексозофосфаты с использованием их в гликолитическом цикле.

По мере расходования запасов гликогена глюкоза может ресинтезироваться из молочной кислоты (лактата), аминокислот и других соединений. Этот процесс носит название глюконеогенеза. Образование глюкозы из лактата осуществляется в печени (цикл Кори). При этом из лактата образуется пируват, далее Г-6-Ф, который превращается затем в гликоген или глюкозу в зависимости от состояния обмена веществ в организме (схема 10). Важное место в процессах гликонеогенеза принадлежит так называемому циклу аланина, который происходит в мышечной ткани. При голодании вследствие катаболизма белков освобождаются аминокислоты, более 50 % общего количества которых составляет аланин. Поступая в печень, он используется

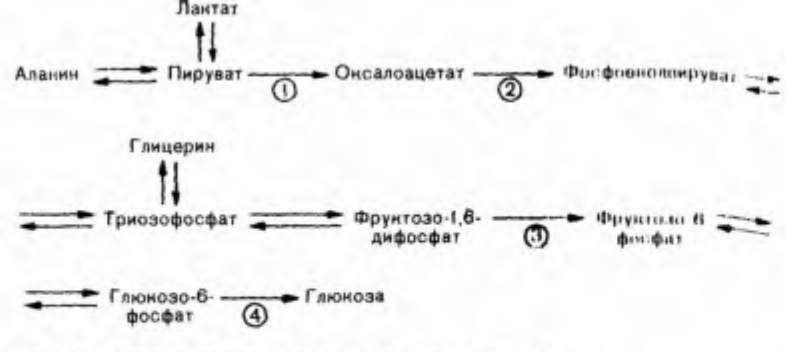


Схема 10. Механизм глюконеогенеза (цикл Кори).

1 — пируваткарбоксилаза; 2 — фосфоенолпируваткарбоксикиназа; 3 — фруктозо-1,6-дифосфатаза; 4 — глюкозо-6-фосфатаза.

там не для синтеза белков, а для образования Г-6-Ф через стадию пирувата. Некоторое количество аланина также через стадию пирувата превращается в Г-6-Ф непосредственно в мышечной ткани. В мышцах аланин образуется из пировиноградной кислоты; основными донаторами группы NH_2 при этом являются такие аминокислоты, как лейцин, изолейцин, валин.

Глицерин, который образуется при обмене липидов, некоторые компоненты цикла Кребса: лимонная, кетоглутаровая, но в большей степени щавелевоуксусная кислоты также являются источниками для ресинтеза глюкозы.

Наряду с глюкозой большое значение в обеспечении организма энергией имеют жиры. При голодании энергетические расходы в основном покрываются за счет жиров, тогда как глюкоза сохраняется для снабжения энергией мозга. Жирные кислоты угнетают поглощение глюкозы мышцами. При гипогликемии происходят мобилизация жирных кислот и увеличение окисления их в мышцах при одновременном снижении утилизации глюкозы. И наоборот, прием углеводов и повышение уровня глюкозы в крови снижают липолиз и усиливают липогенез. Этот так называемый цикл глюкоза — свободные жирные кислоты является одним из механизмов, обеспечивающих гомеостаз глюкозы. Концентрация кетоновых тел, отражающая обмен жиров, как уже отмечалось, также имеет прямое отношение к регуляции содержания глюкозы в крови.

Ацетил-КоА, являясь конечным продуктом гликолитического цикла, может использоваться как источник энергии (в цикле Кребса), а также участвовать в синтезе триглицеридов, холестерина и стероидов и образовании кетоновых тел (схема 11).

Основное место в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы в организме отводится инсулину, под влиянием которого активируются ферменты фосфорилирования глюкозы (глюкокиназа в печени и гексокиназы — в мышечной, жировой и других

тканях), катализирующие образование Г-6-Ф. Увеличение его количества повышает активность метаболических путей, для которых он является исходным продуктом (гексозомонофосфатный цикл и анаэробный гликолиз). Инсулин увеличивает долю участия глюкозы в процессах образования энергии при неизменном общем уровне энергопродукции. Активация Г-6-Ф и инсулином гликогенсинтетазы и гликогенветвящегося фермента увеличивает синтез гликогена. Наряду с этим инсулин оказывает ингибирующее влияние на глюкозо-6-фосфатазу печени и тормозит таким образом выход свободной глюкозы в кровь. Конечным результатом действия инсулина является гипогликемия, стимулирующая секрецию гормонов — антагонистов инсулина, к которым относятся адреналин и норадреналин, глюкагон, СТГ, глюкокортикоиды, тироидные гормоны.



Схема 11. Участие ацетил-КоА в процессах метаболизма.

При относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности нарушаются процессы поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани, наблюдаются снижение окислительного фосфорилирования и образование Г-6-Ф с последующим нарушением гликолитического пути окисления глюкозы, нарушение цикла Кребса и гексозомонофосфатного (пентозного) цикла, угнетение синтеза гликогена и усиление гликогенолиза.

Катехоламины активируют гликогенолиз в печени и мышцах. Повышение под влиянием катехоламинов (в большей степени — адреналина) синтеза цАМФ активирует фосфорилазу печени, распад гликогена и образование большого количества свободной глюкозы. При этом увеличиваются поглощение кислорода и затраты энергии в связи с усилением сердечной деятельности, повышением мышечного тонуса и окисления молочной кислоты в печени.

Глюкагон, подобно адреналину, активирует аденилатциклазу, образование цАМФ, фосфорилазу, гликогенолиз и выход глюкозы из печени в кровяное русло. Это влияние намного выше, чем у адреналина. Однако глюкагон не действует на мышечную фосфорилазу, а следовательно, не мобилизует гликоген мышц. Гипергликемизирующий эффект глюкагона является результатом стимуляции печеночного гликогенолиза и глюконеогенеза, индук-

ции секреции адреналина, торможения проникновения глюкозы в мышцы.

Гормон роста увеличивает выход глюкозы в кровь печеночных вен, усиливает глюконеогенез, уменьшает поглощение глюкозы на периферии непосредственно, а также опосредованно — путем усиления липолиза и повышения концентрации в крови свободных жирных кислот, которые подавляют действие инсулина на мембранный транспорт глюкозы.

Глюкокортикоиды стимулируют катаболизм белков и процессы глюконеогенеза, повышают содержание гликогена в печени и в меньшей степени в мышцах, уменьшают мембранный транспорт глюкозы и ее утилизацию на периферии. Гипергликемизирующее действие АКТГ опосредуется в основном через глюкокортикоиды.

Перечисленные выше гормоны, а также ТТГ, тироидные и половые гормоны влияют на углеводный обмен и опосредованно изменяют метаболизм жиров и белков.

Жировой обмен. Жиры являются одним из основных источников энергии: 40—50 % энергопродукции организма обеспечиваются триацилглицеринами (триглицеридами), на долю которых приходится более 95 % всех липидов. Период полураспада жирных кислот составляет несколько минут.

Поступившие с пищей жиры в кишечнике под влиянием гидролитических ферментов и желчи эмульгируются до мельчайших капель. Специфические липазы, действующие на поверхности этих капелек, гидролизуют триацилглицерины, эфиры холестерина и фосфоацилглицерина до жирных кислот, диацилглицеринов, 2-моноацилглицеринов, глицерина, холестерина, лизофосфатидилхолина. Эти вещества, связываясь с желчными кислотами, образуют смешанные мицеллы, размеры которых на несколько порядков меньше, чем размеры частиц эмульсии. Такие мицеллы всасываются клетками эпителия тонкого кишечника, в которых составные части мицеллы вступают друг с другом в реакции синтеза с образованием простых и сложных липидов. Липиды и апопротеины, синтезированные в эпителиальных клетках кишечника, образуют липидные капли, называемые хиломикронами. Они проникают в лимфатические сосуды и придают лимфе характерный вид молока. Лимфа, содержащая большое количество хиломикронов, через грудной проток попадает в венозную кровь. Водорастворимые жирные кислоты с короткой углеродной цепью, а также некоторая часть глицерина всасываются капиллярами портальной системы.

Достигая капилляров, триацилглицерины под влиянием липопротеиновой липазы гидролизуются на глицерин и жирные кислоты, а последние легко проникают в периферические ткани (липопротеиновая липаза плазмы отличается от гормончувствительной внутриклеточной липазы). В желудочно-кишечном тракте посредством процессов, описанных ранее, абсорбируется лишь 40 % холестерина и более 85 % триацилглицеринов, поступающих с пищей.

Как указывалось, в результате обмена углеводов образуются ацетил-КоА, АТФ, NADPH и глицерол-3-фосфат, которые используются для синтеза жира, и количество липидов, накапливающихся в жировых депо, определяется в большей степени содержанием в пищевом рационе углеводов, чем жиров.

Липогенез — процесс синтеза жирных кислот de novo, интенсивно протекающий в печени и жировой ткани. Следует отметить, что биосинтез липидов в основном осуществляется в цитоплазме клетки и лишь незначительная его часть, как считают некоторые авторы, происходит в митохондриях.

Образовавшийся в митохондриях ацетил-КоА способен проникать через их мембрану в цитозоль только после взаимодействия с оксалоацетатом и образованием цитрата, который достигает цитозоля, где обратно превращается в ацетил-КоА и оксалоацетат. Оксалоацетат выполняет таким образом каталитическую роль, способствуя переносу ацетильной группы из интрамитохондриального пространства в цитозоль, где при участии фермента ацетил-КоА карбоксилазы происходит карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА.

Этап карбоксилирования ацетил-КоА является важным регулятором синтеза жирных кислот, и во всех последующих этапах липогенеза участвует либо малонил-КоА, либо ацетил-КоА. Так, под влиянием синтетазы жирных кислот и при использовании одной молекулы ацетил-КоА и 7 молекул малонил-КоА образуется пальмитил-КоА, который способен к разнообразным метаболическим превращениям. При потере одной молекулы CO_2 и КоА образуется пальмитиновая кислота, содержащая 16 углеродных атомов. Путем удлинения углеродной цепи до 18 углеродных атомов в митохондриях или в эндоплазматической сети пальмитиновая кислота может быть превращена в стеариновую, а подвергаясь десатурации, она же превращается в пальмитолеиновую и олеиновую кислоты.

Жирные кислоты, эстерифицируясь с глицерином, образуют триацилглицерины, причем в реакции эстерификации участвует не свободный глицерин, а его производное — глицерол-3-фосфат, образующийся в печени из глицерина при участии фермента глицеролкиназы. Эстерификация жирных кислот в жировой ткани может происходить лишь при достаточном поступлении дигидроксиацетонфосфата, который образуется в процессе гликолиза и восстанавливается в глицерол-3-фосфат при участии глицерол-фосфатдегидрогеназы.

Инсулин как в печени, так и в жировой ткани увеличивает синтез жирных кислот и триацилглицеринов. При эндогенном биосинтезе триацилглицеринов, кроме глюкозы, могут использоваться соединения, происходящие из гликогенных аминокислот. Липогенез в печени контролируется тиротропным гормоном и гормонами щитовидной железы. Так, после гипофизэктомии синтез липидов печенью снижается и восстанавливается после введения тироксина.

Липолиз — процесс гидролиза липидов с образованием неэстерифицированных жирных кислот и глицерина — катализируется внутриклеточной гормонзависимой липазой, которая воздействует на триацилглицерины и стимулируется цАМФ. Липаза лимитирует скорость процесса липолиза, а образование цАМФ под влиянием аденилатциклазы находится в свою очередь под контролем различных гормонов.

Мембрана адипоцитов содержит рецепторы, взаимодействующие с гормонами, обладающими липолитическими свойствами (катехоламины, АКТГ, СТГ и др.), и рецепторы к инсулину. Результатами действия липолитических гормонов являются увеличение активности аденилатциклазы, повышение образования цАМФ, активация липопротеиновой липазы и липолиз жира. Взаимодействие инсулина с соответствующими рецепторами, наоборот, угнетает аденилатциклазу, ведет к снижению концентрации цАМФ и торможению липолиза. Липолиз увеличивается при голоде, продолжительной работе, охлаждении, стрессе. Липолитическое действие *катехоламинов* (адреналина и норадреналина) и *глюкагона* осуществляется путем активации аденилатциклазы. С физиологической точки зрения роль норадреналина в процессе липолиза представляется более важной, чем адреналина. Норадреналин образуется в адренергических нервных окончаниях в жировой ткани и обеспечивает мобилизацию жирных кислот.

Гормон роста оказывает мощное липолитическое действие, механизм которого отличается от такового катехоламинов. Введение гормона роста вызывает увеличение концентрации свободных жирных кислот в плазме не сразу, а через 2—3 ч. Это действие, присущее даже незначительным дозам СТГ, по видимому, связано с уменьшением процесса реэстерификации свободных жирных кислот. Тем не менее СТГ оказывает определенное модулирующее влияние и на активность аденилатциклазы.

Другие гипофизарные гормоны (АКТГ, ТТГ, *меланоцитостимулирующий*) также оказывают липолитическое действие, хотя и менее выраженное, чем СТГ. Большинство авторов считают, что оно осуществляется путем активации аденилатциклазы и повышения скорости образования цАМФ.

Тироидные гормоны и кортикостероиды оказывают пермиссивное (разрешающее) действие на липолиз, поскольку липолитическое и калоригенное действие катехоламинов не проявляется в отсутствие кортикостероидов и тироидных гормонов. В то же время имеются данные, что ТТГ, АКТГ и соответственно гормоны щитовидной железы и коры надпочечника индуцируют синтез de novo аденилатциклазы и, следовательно, непосредственно участвуют в стимуляции липолиза. Кроме того, тироидные гормоны влияют на активность фермента ацил-КоА-синтетазы, локализованного в митохондриях, и фермента глицеролфосфатдегидрогеназы, который находится в цитозоле. Эти ферменты участвуют в регуляции скорости как липогенеза, так и липолиза.

Как уже отмечалось, инсулин обладает характерным антилиполитическим свойством и при сахарном диабете вследствие увеличения липолиза концентрация свободных жирных кислот в плазме возрастает. Инсулинотерапия способствует нормализации их уровня.

Белковый обмен. Белки — необходимый компонент любой ткани организма — поступают в организм с пищей и в желудочно-кишечном тракте после воздействия на них ферментами (пепсин, трипсин) гидролизуются до небольших пептидов и аминокислот, которые затем всасываются в кровь и лимфу. В организме человека для синтеза пуринов, пиримидинов, порфиринов используются только аминокислоты. Поэтому все поступающие с пищей белки должны быть различными ферментативными реакциями диссоциированы до отдельных аминокислот, которые используются в синтезе белка собственного организма.

Некоторые аминокислоты могут синтезироваться в организме и поэтому называются заменимыми, другие же не могут быть синтезированы de novo и называются незаменимыми аминокислотами. К последним относятся лейцин, изолейцин, валин, лизин, метионин, фенилаланин, триптофан, треонин, гистидин и аргинин (гистидин и аргинин синтезируются в организме взрослого человека). Аланин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутаминовая кислота, глицин, пролин, серин, тирозин, аспарагин, глутамин являются заменимыми аминокислотами.

Синтез белка — сложный процесс, который осуществляется постоянно. Информация о структуре любого белка данного организма хранится в хромосомах в виде генетического кода. В случае поступления сигнала о необходимости синтеза определенного белка с участка ДНК, на котором закодирована структура данного белка, при участии фермента РНК-полимеразы начинает образовываться матричная РНК (мРНК). Процесс образования мРНК носит название транскрипции. Если молекула ДНК относительно стабильна, то период полураспада мРНК составляет от 4 до 80 ч, т. е. то время, которое необходимо для синтеза белка.

Образовавшаяся мРНК покидает ядро и направляется к рибосомам, где и осуществляется синтез белка. На рибосомах локализуются рибосомная РНК (рРНК) и транспортная РНК (тРНК), которые вместе участвуют в процессе считывания информации, заложенной в мРНК, и «сборки» нового белка. Обычно рРНК и метионил-тРНК присоединяются к специальной точке мРНК, и с этого момента начинается их движение вдоль молекулы мРНК, во время которого «считываются» триплетные кодоны и начинается «сборка» полипептидной цепи нового белка.

Аминокислоты могут использоваться рибосомами лишь после их активации соответствующими ферментами, которых, по всей вероятности, имеется не менее 20 (по количеству аминокислот).

Гормоны влияют на скорость синтеза белка несколькими путями: повышением или снижением активности ферментов, участвующих в процессе «сборки» белковой молекулы, изменением тран-

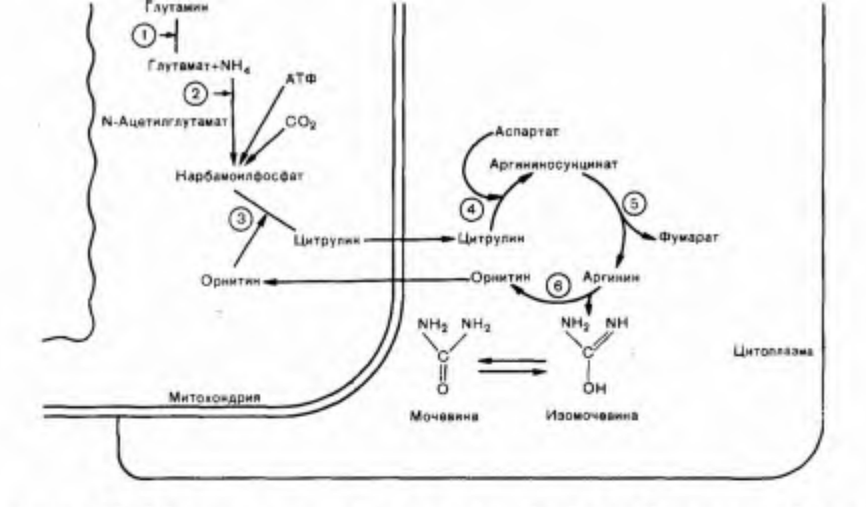


Схема 12. Образование мочевины в цикле Кребса — Гензелейта. Объяснение в тексте.

1 — глутаминаза; 2 — карбамоилфосфатсинтетаза; 3 — орнитинкарбамоилтрансфераза; 4 — аргининосукцинатсинтетаза; 5 — аргининосукцинатлиаза; 6 — аргиназа.

спорта аминокислот, необходимых для синтеза белка, повышением активности и скорости образования рибосом, осуществляющих синтез белка, повышением скорости начала образования полисом, повышением активности РНК-полимеразы и скорости образования мРНК. Некоторые вещества могут в той или иной степени ингибировать перечисленные выше процессы. Так, актиномицин, связываясь с ДНК, угнетает синтез мРНК и таким образом препятствует действию гормонов на процессы транскрипции. Пуромицин угнетает синтез белка, влияя на тРНК, и ингибирует гормональную регуляцию процессов трансляции.

Наряду с процессами синтеза белка в организме постоянно протекают процессы белкового катаболизма, конечным продуктом которого у человека является мочевина.

Аммиак, образующийся в большинстве клеток в процессе катаболизма аминокислот, наряду с другими азотсодержащими веществами превращается в печени в мочевину в ц и к л е К р е б с а — Г е н з е л е й т а (схема 12). При этом аммиак транспортируется в печень не в свободной форме, а детоксицируется глутаматом с образованием глутамина под влиянием фермента глутаминсинтетазы. В митохондриях печени глутамин при участии глутаминазы вновь диссоциирует на аммиак и глутамат. Последний возвращается в ткани, а аммиак используется для образования карбамоилфосфата с помощью фермента карбамоилфосфатсинтетазы.

Другим ключевым митохондриальным ферментом в начальном

процессе биосинтеза мочевины является орнитинкарбамоилтрансфераза, которая катализирует образование цитрулина из карбамоилфосфата и орнитина. Цитрулин транспортируется через митохондриальную мембрану в цитозоль клетки, где взаимодействует с аспартатом при участии фермента аргининосукцинатсинтетазы и образует аргининосукцинат, который под воздействием фермента аргининосукцинатлиазы диссоциирует на аргинин и фумарат. Аргинин с помощью фермента аргиназы распадается на мочевину и орнитин, который транспортируется обратно в митохондрии, где вступает в новый цикл образования цитрулина. Для образования одной молекулы мочевины в цикле Кребса — Гензелейта используются 4 молекулы АТФ.

В зависимости от путей катаболизма аминокислоты подразделяются на глюкогенные, кетогенные и смешанные. Кетогенной аминокислотой является лейцин, который распадается на ацетоуксусную кислоту и ацетил-КоА, вызывающие повышение уровня кетоновых тел в крови.

Изолейцин, лизин, фенилаланин и тирозин являются глюкогенными и кетогенными. Две последние аминокислоты распадаются на фумарат и ацетоацетат, которые могут быть использованы в процессах глюконеогенеза.

К глюкогенным аминокислотам относятся аланин, аргинин, аспарагиновая кислота, цистеин, цистин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, гидроксипролин, метионин, пролин, серин, треонин, триптофан, валин. Продукты распада этих аминокислот участвуют в процессах глюконеогенеза.

Содержание аминокислот в сыворотке крови поддерживается постоянно на определенном уровне за счет поступления их из желудочно-кишечного тракта и депо, которыми являются печень и мышцы. В мышцах содержится более 50 % общего количества свободных аминокислот организма. Наиболее мобильными из них являются аланин и глутамин, составляющие более 50 % всех аминокислот, высвобождающихся из мышц. Аланин синтезируется de novo в мышцах путем трансаминирования пирувата. Бóльшая

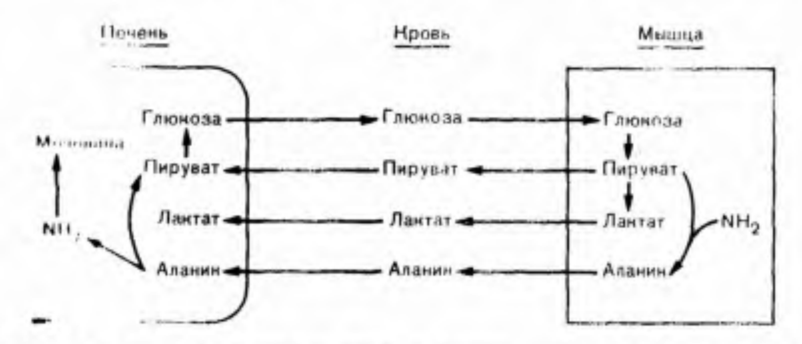


Схема 13. Взаимосвязь между циклом лактат — глюкоза (цикл Кори) и циклом аланин — глюкоза.

часть глутамина поступает в почки, где отщепляющийся азот используется для образования аммиака. Аланин задерживается печенью, где быстро конвертируется в глюкозу через образование пирувата. Последний процесс получил название цикла аланина и наряду с циклом лактата (цикл Кори) имеет большое значение в процессах глюконеогенеза. Взаимоотношения этих двух циклов представлены на схеме 13.

Эндокринная система участвует в регуляции белкового обмена как непосредственно, так и опосредованно — путем первичного влияния на углеводный, жировой и минеральный обмен.

В отношении воздействия на белковый обмен все гормоны можно разделить на две большие группы: а) гормоны, первичное действие которых — стимуляция процессов транскрипции — проявляется в ядре клетки (стероидные и тироидные гормоны); б) гормоны, стимулирующие процессы трансляции, которые осуществляются дистальнее ядра клетки.

Анаболическое действие инсулина заключается в стимуляции транспорта аминокислот через мембрану клетки и включении их в белки, в связи с чем происходит снижение уровня аминокислот в крови. Это действие инсулина не зависит от синтеза РНК и не угнетается актиномицином. Инсулин угнетает активность аминотрансфераз и ферментов цикла мочевины. Поздний эффект инсулина характеризуется повышением активности РНК-полимеразы и увеличением концентрации РНК в печени. При этом возрастает скорость образования полисом и рибосом.

Действие инсулина на синтез белка в печени противоположно действию глюкагона, который усиливает катаболизм аминокислот и мобилизует их для процессов глюконеогенеза.

Основным эффектом гормона роста является стимуляция анаболических процессов, чем и обусловливается ускорение роста скелета при гиперсекреции этого гормона. Он, так же как инсулин, стимулирует транспорт аминокислот и их включение рибосомами в белки, повышает скорость образования полисом и рибосом, активность РНК-полимеразы, количество РНК в клетках, что сопровождается увеличением скорости синтеза белков. Гормон роста угнетает активность ферментов, разрушающих аминокислоты. СТГ увеличивает также уровень соматомединов в сыворотке крови. Наряду с ростом скелета при избытке гормона роста возрастает синтез коллагена в костях, коже и других органах и тканях организма.

Введение тироидных гормонов сопровождается повышением основного обмена, тахикардией, снижением содержания гликогена в сердце, повышением чувствительности к липолитическому действию адреналина. Влияние тироидных гормонов на обмен веществ обнаруживается лишь через 48 ч и более, т.е. значительно позже, чем влияние инсулина и СТГ.

Повышение основного обмена после введения тироидных гормонов является следствием увеличения количества и размера митохондрий, числа рибосом и содержания в них цитохрома,

а также образования митохондриальной мембраны. Изменяются в сторону повышения активность РНК-полимеразы и синтез РНК (включая мРНК). Тироидные гормоны не влияют на транспорт аминокислот. Под действием этих гормонов возрастает активность ферментов, в том числе глицеролфосфатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, цитохрома С, NAD-изолимонной дегидрогеназы.

Эстрогены увеличивают содержание РНК, особенно в тканях-мишенях, повышают количество белка, активность РНК-полимеразы, скорость синтеза РНК. Считается, что после связывания эстрогенов с негистоновыми белками хроматина ядра происходят стимуляция определенной области генома и образование новых видов РНК и некоторых специфических (кислых) белков. Эта первая фаза действия эстрогенов длится от нескольких минут до 1—2 ч. После этого вновь образовавшиеся белки влияют на увеличение содержания РНК, что приводит к повышению белкового синтеза. Длительность второй фазы гормонального эффекта составляет 4 ч и более.

Действие андрогенов на белковый обмен аналогично действию эстрогенов. Кроме того, тестостерон и другие андрогены влияют на развитие мышечной ткани, улучшая транспорт аминокислот и повышая активность РНК-полимеразы.

При введении больших доз глюкокортикоидов наблюдается быстрое снижение мышечной массы, уменьшение скорости включения аминокислот в белки мышц, селезенки, костной ткани. Отмечается снижение активности РНК-полимеразы, способности изолированных рибосом поглощать (включать) аминокислоты. Эти изменения не распространяются на печень, где выявляется повышение синтеза ферментов, участвующих в процессах глюконеогенеза и разрушения аминокислот, в том числе глюкозо-6-фосфатазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы, пируваткарбоксилазы и др.

Таким образом, гормоны регулируют все виды обмена веществ (углеводный, жировой, белковый, минеральный и др.), поддерживая постоянство внутренней среды, которое, как установил еще Клод Бернар, является непременным условием жизнедеятельности организма.

Глава II
РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ

Одной из важнейших областей ЦНС, координирующей и контролирующей функции эндокринных желез, является гипоталамус. Экспериментальные исследования с выключением (разрушением) отдельных структур гипоталамуса и нарушением его нервных связей с другими отделами головного мозга позволили установить, что нервный контроль передней доли гипофиза осуществляется двумя механизмами (уровнями регуляции).

Первый уровень регуляции реализует так называемая гипофизиотропная область гипоталамуса, которая контролирует исходную (базальную) секрецию передней доли гипофиза и нейрогипофизарную секрецию. Второй, более высокий уровень обеспечивается другими гипоталамическими и внегипоталамическими областями мозга (гиппокамп, передний таламус, средний мозг и др.), которые принимают участие в стимуляции или угнетении функции гипофиза. Внегипоталамические структуры мозга осуществляют важный нейроэндокринный контроль деятельности гипофиза и ответственны за суточный ритм секреции гормонов. Средний мозг, гиппокамп и переднемедиальное таламическое ядро участвуют в регуляции секреции АКТГ, гонадотропинов, пролактина, гормона роста.

Гипоталамус является областью, трансформирующей информацию, поступающую по нервным путям из вышележащих отделов нервной системы, посредством изменения уровня нейромедиаторов (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота). Стрессовые ситуации и другие факторы приводят к изменению содержания, скорости синтеза и высвобождения нейромедиаторов в гипоталамусе, а также к соответствующему изменению функциональной активности передней доли гипофиза.

Считается, что нейромедиаторы участвуют в регуляции деятельности гипофиза посредством нескольких механизмов: а) участие в синаптической передаче информации, поступающей из лимбической системы мозга, на нейрон, продуцирующий гипоталамические гормоны (пептиды); б) действие на мембрану гипоталамического нейрона и процесс высвобождения гипоталамического гормона; в) изменение функциональной активности аксона гипоталамического нейрона в области капилляров портальной (воротной) системы гипофиза с модификацией процесса транспорта гипоталамического гормона в кровь; г) влияние на клетки передней доли гипофиза с увеличением или угнетением их секреторной активности или модификацией их ответа на действие гипоталамических гормонов.

Влияние ЦНС на функцию гипоталамуса осуществляется не только указанными выше нервными механизмами, но также путем транспорта спинномозговой жидкостью различных гормонов, нейромедиаторов и других веществ (эндорфины, энкефалины, нейротензин, вещество P), вырабатывающихся в различных областях ЦНС и эпифизе. В эпифизе образуются мелатонин и ряд других индолов и полипептидов, модулирующих функцию надпочечников, щитовидной и половых желез. Гормоны эпифиза высвобождаются в спинномозговую жидкость или общий кровоток и действуют различными путями. Так, мелатонин концентрируется в гипоталамусе и среднем мозге и влияет на секрецию гипоталамических гормонов, изменяя содержание нейромедиаторов. Другие полипептиды эпифиза действуют на образование гипоталамических пептидов непосредственно.

Необходимо отметить, что, помимо нейромедиаторов, в механизмах высвобождения гипоталамических гормонов принимают обязательное участие ионы K^+ и Ca^{2+}, простагландины, цАМФ.

ПРИНЦИП ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ

Отечественный ученый М. М. Завадовский, изучая закономерности в регуляции деятельности эндокринных желез, впервые сформулировал принцип «плюс—минус взаимодействие», получивший в дальнейшем название «принцип обратной связи».

Различают положительную обратную связь, когда повышение уровня гормона в крови стимулирует высвобождение другого гормона (например, повышение уровня эстрадиола вызывает высвобождение ЛГ в гипофизе), и отрицательную обратную связь, когда повышенный уровень одного гормона угнетает секрецию и высвобождение другого (например, повышение концентрации тироидных гормонов в крови снижает секрецию ТТГ в гипофизе).

Гипоталамо-гипофизарная регуляция осуществляется механизмами, функционирующими по принципу обратной связи, в которых четко выделяются различные уровни взаимодействия (рис. 2).

Под «длинной» цепью обратной связи подразумевается взаимодействие периферической эндокринной железы с гипофизарными и гипоталамическими центрами (не исключено, что и с супрагипоталамическими и другими областями ЦНС) посредством влияния на указанные центры изменяющейся концентрации гормонов в циркулирующей крови.

Под «короткой» цепью обратной связи понимают такое взаимодействие, когда повышение гипофизарного тропного гормона (например, АКТГ) модулирует секрецию и высвобождение гипоталамического гормона (в данном случае кортиколиберина).

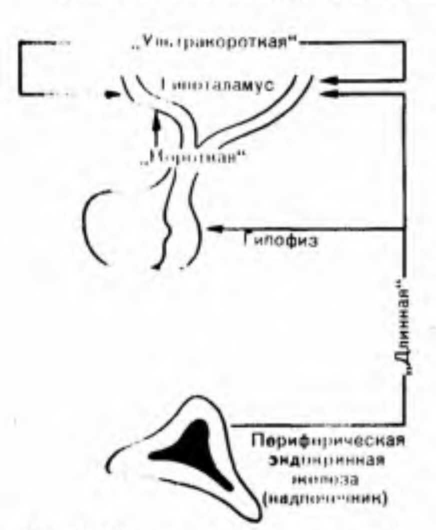


Рис. 2 Уровни функционирования обратной связи.

«Ультракороткая» цепь обратной связи — вид взаимодействия в пределах гипоталамуса, когда высвобождение одного гипоталамического гормона влияет на процессы секреции другого гипоталамического гормона.

«Длинная» и «короткая» цепи обратной связи функционируют как системы «закрытого» типа, т. е. являются саморегулирующимися системами. Однако они отвечают на внутренние и внешние сигналы, изменяя на корот-

кое время принцип саморегуляции (например, при стрессе и др.). Наряду с этим на указанные системы влияют механизмы, поддерживающие биологический циркадный ритм, связанный со сменой дня и ночи. Циркадный ритм представляет собой компонент системы, регулирующей гомеостаз организма и позволяющий адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Информация о ритме день — ночь передается в ЦНС с сетчатки глаза на супрахиазматические ядра, которые вместе с эпифизом образуют центральный циркадный механизм — «биологические часы». Помимо механизма день — ночь, в деятельности этих «часов» принимают участие другие регуляторы (изменение температуры тела, состояние отдыха, сна и т. д.).

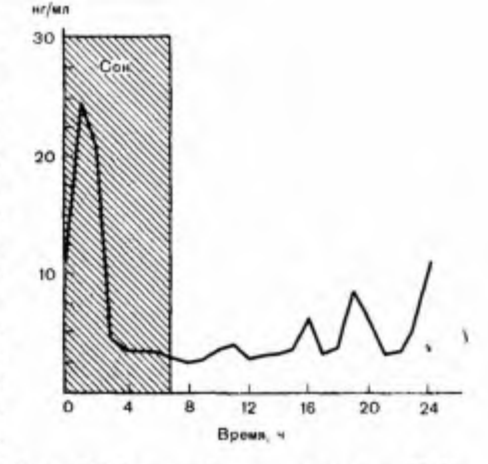


Рис. 3. Суточный ритм секреции СТГ.

Супрахиазматическим ядрам принадлежит интегрирующая роль в поддержании биологических ритмов. Около 80 % клеток супрахиазматических ядер возбуждается при действии ацетилхолина. Попытки изменить ритм деятельности ядер инфузией большого количества серотонина, дофамина, тиролиберина, вещества Р, глицина или гамма-аминомасляной кислоты оказались неэффективными. Однако в этой области обнаружены некоторые гормоны (вазопрессин, соматостатин, вазоактивный кишечный пептид, тиролиберин, гонадолиберин, вещество Р), которые, несомненно, каким-то образом участвуют в механизмах поддержания биологических ритмов.

Секреция многих гормонов (АКТГ, СТГ, глюкокортикоиды и др.) подвержена колебаниям в течение суток. На рис. 3 представлен суточный ритм секреции СТГ. Изучение циркадной секреции гормонов имеет большое клиническое значение, так как при некоторых заболеваниях (акромегалия, болезнь Иценко — Кушинга) нарушение суточного ритма секреции гормонов является важным дифференциально-диагностическим признаком, который используется в дифференциации синдромно сходной патологии.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Гипоталамус является той областью ЦНС, которая посредством нейротрансмиттеров, гипоталамических гормонов, а также симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной

системы интегративно регулирует функциональную активность гипофиза и периферических эндокринных желез.

Гипофизотропные гормоны

Известные в настоящее время гипофизотропные гормоны гипоталамуса делятся на гормоны, усиливающие (высвобождающие, рилизинг-гормоны) и угнетающие (ингибирующие) выделение соответствующих тропных гормонов гипофиза. Комиссия по биохимической номенклатуре Международного общества чистой и прикладной химии Международного биохимического общества (1974) рекомендовала применять окончание «либерин» в названиях гормонов гипоталамуса, усиливающих высвобождение соответствующих тропных гормонов гипофиза (например, кортиколиберин), и окончание «статин» в названиях гормонов с ингибирующим эффектом (например, соматостатин).

Установлено существование следующих гипофизотропных гормонов: 1) кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин); 2) соматотропин-рилизинг-гормон (соматолиберин); 3) гормон, угнетающий высвобождение СТГ (соматостатин); 4) пролактин-рилизинг-гормон (пролактолиберин, функцию которого выполняет, вероятно, тиролиберин); 5) гормон, угнетающий высвобождение пролактина (пролактостатин, роль которого выполняет дофамин); 6) тиротропин-рилизинг-гормон (тиролиберин); 7) гормон, высвобождающий лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны (гонадолиберин); 8) гормон, высвобождающий меланоцитостимулирующий гормон (меланолиберин); 9) гормон, угнетающий высвобождение меланоцитостимулирующего гормона (меланостатин). Существование двух последних гормонов у человека окончательно не доказано.

Гипофизотропные гормоны секретируются нейронами, локализованными в различных областях гипоталамуса. Так, паравентрикулярное ядро гипоталамуса содержит большое количество нейронов, секретирующих тиролиберин и кортиколиберин; дугообразное ядро содержит нейроны, секретирующие соматолиберин и пролактостатин (дофамин); нейроны, секретирующие соматостатин, располагаются в передней гипоталамической области, а гонадолиберин — в предоптической области. Аксоны перечисленных нейронов заканчиваются в области срединного возвышения гипоталамуса, где начинается портальная система гипофиза. Нервные терминали имеют здесь тесные контакты с первичным капиллярным сплетением, где и происходят высвобождение гипофизотропных гормонов в кровь и их транспорт портальной системой к клеткам аденогипофиза. Концентрация гипофизотропных гормонов в этой системе наивысшая по сравнению с их содержанием в общем кровотоке.

Все гипофизотропные гормоны, за исключением дофамина, являются пептидами. Механизм действия их подобен таковому других пептидных гормонов, вторичным мессенджером у них яв-

ляется цАМФ. В последние годы уточнено, что действие некоторых гормонов (тиролиберин и, возможно, гонадолиберин) опосредуется также кальций-полифосфоинозидной системой — **ФИФ$_2$** (см. ранее).

Кортиколиберин. Выделенный из гипоталамуса различных млекопитающих (свинья, овца, крыса, человек) кортиколиберин является пептидом, состоящим из 41 аминокислотных остатков. Кортиколиберин человека и крысы имеет идентичную структуру. Критическим для сохранения биологической активности гормона является наличие карбоксильного остатка. Фрагмент молекулы, содержащий 15—41 аминокислотный остаток, обладает биологической активностью гормона. Кортиколиберин селективно увеличивает высвобождение АКТГ и других гормонов, производных общего предшественника — проопиомеланокортина (ПОМК) (см. ниже). На мембранах кортикотрофов кортиколиберин комплексируется со специфическими высокоаффинными рецепторами, активирует аденилатциклазу, что приводит к повышению внутриклеточного уровня цАМФ, который в свою очередь повышает активность цАМФ-зависимых протеинкиназ. Наблюдаемое при этом увеличение уровня внутриклеточного кальция может быть результатом повышения концентрации внутриклеточного цАМФ или следствием усиления синтеза простагландинов.

Вазопрессин также способен стимулировать высвобождение АКТГ, но для этого требуются дозы, превышающие в тысячи раз дозы, оказывающие максимальный антидиуретический эффект. Вазопрессин и кортиколиберин на секрецию АКТГ оказывают синергическое влияние. Так, вазопрессин в 2—3 раза усиливает способность кортиколиберина высвобождать АКТГ (прямое потенцирующее действие). Действие вазопрессина на клетки аденогипофиза опосредуется через специфические рецепторы с активизацией кальцийполифосфоинозидной системы.



Схема 14. Контроль секреции и высвобождения кортиколиберина.

КЛН — кортиколиберинсинтезирующий нейрон; 1 — серотонин; 2 — ацетилхолин; 3 — гамма-аминомасляная кислота; 4 — норадреналин. Сплошные стрелки — стимулирующее влияние, пунктирные — угнетающее влияние на секрецию кортиколиберина.

Гипофизотропные нейроны, секретирующие кортиколиберин, локализуются в дугообразном, дорсомедиальном, вентромедиальном ядрах, но наибольшее их количество расположено в паравентрикулярном ядре. Аксоны этих клеток оканчиваются в области срединного возвышения, откуда через портальную систему гипофиза кортиколиберин достигает клеток аденогипофиза. Скорость биосинтеза и высвобождения кортиколиберина модулируется нейромедиаторами (ацетилхолин и серотонин стимулируют, а норадреналин, гамма-аминомасляная кислота и мелатонин угнетают его высвобождение); стероидами и нейропептидами (схема 14). Кроме того, холецистокинин, гастринвысвобождающий пептид, предсердный натрийуретический гормон также способны стимулировать высвобождение АКТГ.

Таким образом, кортиколиберин стимулирует синтез и высвобождение АКТГ посредством цАМФ и системы ФИФ$_2$ (при участии вазопрессина). Повышение концентрации калия деполяризует клеточную мембрану, и в присутствии ионов кальция происходит высвобождение АКТГ. Это быстрое действие кортиколиберина не требует синтеза белка. Кроме того, кортиколиберин ускоряет биосинтез АКТГ de novo, и это влияние может быть угнетено пуромицином и актиномицином D.

Кортиколибериноподобное вещество может образовываться и вне гипоталамуса (тканевый кортиколиберин) и вызывать более продолжительное, чем гипофизотропный кортиколиберин, высвобождение АКТГ.

На функцию аденогипофиза оказывает влияние симпатическая нервная система. Принято считать, что это влияние осуществляется через гипоталамус. Как полагает Б. В. Алешин (1971), симпатическим импульсам свойственно хотя бы частично оказывать специфическое действие непосредственно на переднюю долю гипофиза.

Соматолиберин. Соматотропинвысвобождающий фактор был выделен из гипоталамуса еще в 1964 г., но его химическая структура была установлена лишь в 1982 г., когда из опухоли поджелудочной железы больных акромегалией был изолирован указанный полипептид. Молекула соматолиберина включает 44 аминокислотных остатка, причем биологическую активность проявляет ее часть с первыми 29 аминокислотными остатками. В сыворотке крови и тканях соматолиберин присутствует в различных молекулярных формах. В опухоли из клеток островков поджелудочной железы больных акромегалией обнаружены пептиды, состоящие из 44, 40 и 37 аминокислотных остатков. У человека основной формой соматолиберина, содержащегося в сыворотке крови, является полипептид, состоящий из 40, а в гипоталамусе — из 44 аминокислотных остатков. Синтетический соматолиберин у здоровых лиц селективно стимулирует секрецию СТГ, в то время как уровень пролактина, АКТГ, ЛГ, глюкагона, инсулина и ряда других гормонов в крови при этом не изменяется.

Исследования показали, что соматолиберин синтезируется в

вентромедиальном и дугообразном ядрах гипоталамуса и его высвобождение находится под контролем многочисленных факторов (моноамины, гипогликемия, l-дофа и др.).

Стимулирующее влияние лимбической системы на секрецию соматолиберина осуществляется через вентромедиальное ядро гипоталамуса. Связь этого ядра с внегипоталамическими областями в отличие от его связи с областью срединного возвышения является катехоламинергической. Эндорфины стимулируют секрецию СТГ, увеличивая образование соматолиберина. Блокада α-адренергических рецепторов гипоталамуса предупреждает повышение уровня СТГ в сыворотке крови здоровых людей в ответ на гипогликемию, в то время как блокада β-адренергических рецепторов повышает реакцию СТГ на гипогликемию. Введение в боковой желудочек мозга крыс адреналина и дофамина приводит к снижению уровня соматолиберина. Механизмы контроля секреции и высвобождения соматолиберина представлены на схеме 15.

Показано, что очищенные препараты соматолиберина связываются с плазматическими мембранами клеток гипофиза и активируют аденилатциклазную систему с последующим повышением образования цАМФ (по данным некоторых авторов, цГМФ через кальцийполифосфоинозидную систему).

Проба с внутривенным введением соматолиберина широко применяется при изучении секреции гормона роста. В клинической практике чаще используют разовое введение соматолиберина, молекула которого состоит из 40 или 44 аминокислотных остатков, в дозе 50, 100 или 200 мкг (из расчета 1 или 3,3 мкг на 1 кг массы

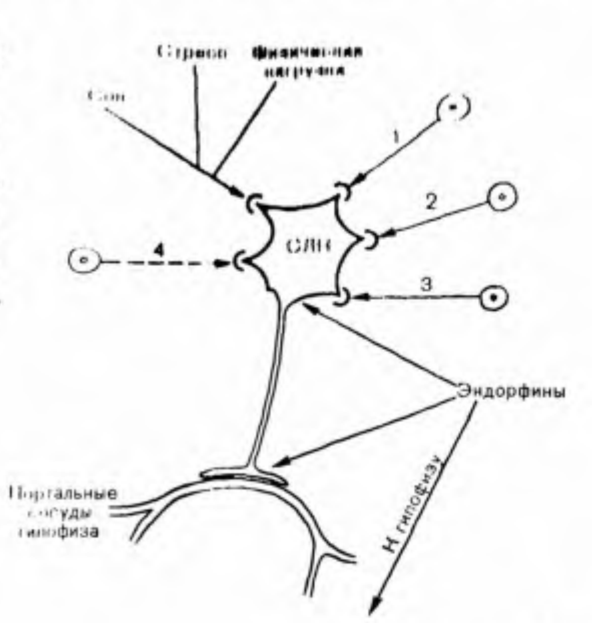


Схема 15. Контроль секреции и высвобождения соматолиберина.

СЛН — соматолиберинпродуцирующий нейрон; 1 — серотонин; 2 — дофамин; 3 — α-адренергическое влияние норадреналина; 4 — β-адренергическое влияние норадреналина. Сплошные стрелки — стимулирующее влияние, пунктирная — угнетающее влияние на секрецию соматолиберина.

тела). Содержание СТГ в сыворотке крови повышается с 0,7—2,0 до 20—30 нг/мл, а максимальных показателей достигает через 15—30 мин. Соматолиберин применяется и для лечения больных гипофизарным нанизмом, обусловленным первичным поражением гипоталамуса и нарушением вследствие этого секреции СТГ.

Соматостатин. При попытках выделить из гипоталамуса овец соматолиберин в лаборатории, руководимой Р. Гелеминым, в 1973 г. был получен полипептид, который угнетал высвобождение гормона роста из культуры гипофиза крыс. В том же году была расшифрована структура соматостатина с такой последовательностью аминокислотных остатков: Н — Ала — Гли — Цис — Лиз — Асп — Фен — Фен — Трп — Лиз — Тре — Фен — Тре — Сер — Цис — ОН.

Таким образом, соматостатин является тетрадекапептидом, в 3-м и 14-м положениях содержит два цистеиновых остатка и существует в окисленной и восстановленной формах, причем каждая из них обладает одинаковой биологической активностью. Циклическая форма, по некоторым данным, оказывает более сильное ингибирующее влияние на секрецию СТГ и инсулина.

Соматостатин снижает базальный уровень СТГ в сыворотке крови здоровых лиц и больных акромегалией, уменьшает секрецию СТГ в ответ на инсулиновую гипогликемию, введение аргинина, l-дофа, на мышечную нагрузку и в период сна.

Кроме непосредственного влияния на секрецию СТГ, соматостатин угнетает высвобождение СТГ в ответ на введение тиролиберина, секрецию АКТГ у больных, подвергнутых двусторонней адреналэктомии по поводу болезни Иценко — Кушинга. Соматостатин несколько снижает уровень пролактина у больных акромегалией, уменьшает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и ренина. Тормозящее влияние соматостатина на секрецию трийодтиронина и тироксина незначительно.

Иммунолюминесцентным методом обнаружено, что соматостатин локализуется в нервных окончаниях наружного слоя срединного возвышения и в вентрамедиальном ядре, которое считается основным гипоталамическим образованием, осуществляющим регуляцию секреции СТГ. Кроме того, соматостатин выявляется и в области дугообразного ядра, где он присутствует как в клетках и нервных окончаниях, так и в аксонах, проходящих через это ядро. Основные сплетения соматостатинсодержащих нервных волокон располагаются в вентромедиальном и дугообразном ядрах и далее распространяются каудально в вентральные сосцевидные ядра. Эти данные свидетельствуют, что соматостатин действует не только как гормон, но и осуществляет роль нейропередатчика, или нейромодулятора. Такая возможность подтверждается тем, что соматостатинположительные клетки обнаружены в спинальных ганглиях, а нервные волокна, содержащие соматостатин, выявляются в дорсальных рогах спинного мозга, периферических симпатических нейронах, превертебральных ганглиях, нижнем и

верхнем мезентериальных узлах. В комплексе Гольджи норадренергических клеток обнаруживается соматостатиноподобная иммунореактивность.

Соматостатин оказывает прямое действие на ЦНС. Он вызывает различные поведенческие, двигательные и электрофизиологические изменения при введении в гиппокамп, кору головного мозга.

Показано, что соматостатин выявляется в δ-клетках желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. В желудке эти клетки располагаются в собственном слое слизистой оболочки антрального отдела, преимущественно в непосредственной близости от клеток, продуцирующих гастрин, что подтверждает влияние соматостатина на секрецию этого гормона. В кишечнике σ-клетки выявляются в основном в собственном слое слизистой оболочки; незначительное их количество обнаруживается в криптах. В поджелудочной железе соматостатинсодержащие клетки локализуются по периферии панкреатических островков, располагаясь между α- и β-клетками.

Своеобразие распределения σ-клеток, а именно их разбросанность среди других эндокринных и экзокринных клеток желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы представляет морфологическую основу для высвобождения и местного действия гормона на соседние клетки-мишени. В этом отношении соматостатин может рассматриваться как аналог других местных гормонов, к которым относится, в частности, гистамин и серотонин. Кроме того, соматостатин, выявляющийся не только в клетках, где он секретируется, но и в нервных волокнах, в том числе желудочно-кишечного тракта, осуществляет свое действие и через нейрокринные механизмы, т. е. путем высвобождения из нервных окончаний.

Соматостатин оказывает влияние на моторную и секреторную функции пищеварительной системы, ее кровоснабжение и кишечную абсорбцию. Он задерживает эвакуацию желудочного содержимого, угнетая высвобождение мотилина — гормона, стимулирующего моторику желудочно-кишечного тракта, снижает сократительную активность желчного пузыря путем торможения действия холецистокинина. У накормленных животных соматостатин тормозит высвобождение гастрина и холецистокинина, которые ответственны за повышение моторики кишечника, наблюдаемое после приема пищи.

Соматостатин угнетает секрецию поджелудочной железой инсулина и глюкагона. Это действие распространяется на обе фазы высвобождения инсулина, вызванного глюкозой, толбутамидом, глюкагоном или секретином. Из-за короткого периода полураспада соматостатина (около 4 мин) его тормозящее влияние заканчивается вскоре после прекращения инфузии. Угнетая секрецию глюкагона, соматостатин понижает концентрацию глюкозы в периферической крови путем уменьшения выхода ее из печени в воротную вену. Однако после внутривенной нагрузки глюкозой или длительного введения соматостатина вместо ожидаемого снижения

уровня глюкозы в крови наблюдается гипергликемия, что объясняется одновременным значительным угнетением секреции инсулина.

В связи с тормозящим влиянием соматостатина на секрецию СТГ, глюкагона и инсулина высказывались предположения о возможности его использования в лечении инсулинзависимого диабета. Оказалось, однако, что соматостатин, угнетая секрецию инсулина, приводит к развитию еще более выраженной инсулиновой недостаточности. Поэтому в лечении больных инсулинзависимым сахарным диабетом более перспективно применение аналогов соматостатина с уменьшенным влиянием на секрецию инсулина и усиленным действием на секрецию глюкагона и СТГ. У больных с инсулиномой соматостатин не вызывает снижения инсулина в сыворотке крови, что используется в клинике в качестве диагностического теста.

Соматостатин не только угнетает высвобождение большинства желудочно-кишечных гормонов, особенно гастрина, секретина, холецистокинина и мотилина, но и подавляет секрецию соляной кислоты слизистой оболочкой желудка и бикарбонатов кишечником. Способность соматостатина угнетать секрецию протеолитических ферментов в желудке и поджелудочной железе может быть использована в клинической практике, в частности при лечении некоторых форм гастродуоденальных язв, в том числе в предоперационном периоде у больных, страдающих синдромом Золлингера — Эллисона (гастринпродуцирующая аденома), а также при лечении острого панкреатита. Значительное уменьшение под влиянием соматостатина скорости кровотока в стенке желудочно-кишечного тракта позволяет рекомендовать его при желудочно-кишечных кровотечениях. Соматостатин угнетает также вазоактивный кишечный полипептид и вследствие этого считается показанным при синдроме Вернера — Моррисона (синдром панкреатической холеры, ВИПома) — опухоли, секретирующей этот гормон, а также желудочный ингибиторный пептид, секретин, простагландины, глюкагон, гастрин. Заболевание характеризуется диареей, гипокалиемией и ахлоргидрией.

Рецепторы к соматостатину в клетках передней доли гипофиза пока не идентифицированы. Действие его осуществляется путем угнетения аденилатциклазной системы снижения накопления цАМФ, путем влияния на поглощение, транспорт и высвобождение кальция. Первая фаза секреции инсулина в 25—30 раз более чувствительна к соматостатину, чем вторая. Действие соматостатина в первой фазе не изменяется при повышении уровня кальция, в то время как вторая фаза является кальцийзависимой и потенцируется повышенным уровнем кальция.

Гормон роста усиливает синтез и увеличивает содержание соматостатина в гипоталамусе. Сниженное количество соматостатина в гипоталамусе гипофизэктомированных крыс восстанавливалось до нормы под влиянием экзогенного СТГ. Это указывает

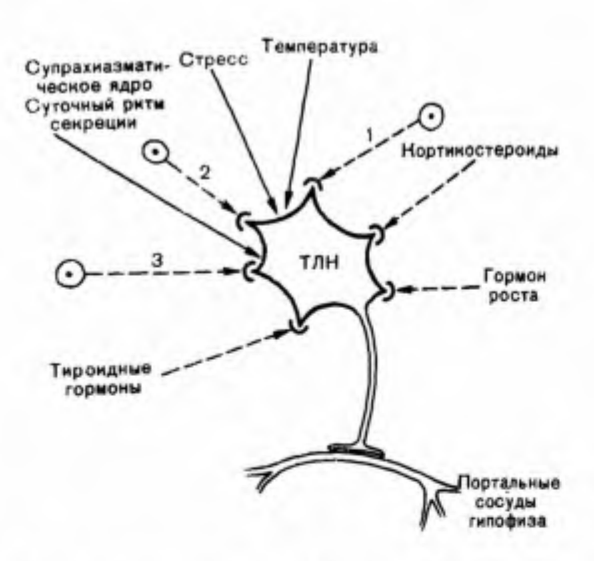


Схема 16. Контроль секреции и высвобождения тиролиберина.

ТЛН – тиролиберинсинтезирующий нейрон; 1 — α-адренергическое влияние норадреналина; 2 — серотонин; 3 — эндорфины. Сплошные стрелки — стимулирующее влияние, пунктирные — угнетающее влияние на секрецию тиролиберина.

на существование положительного механизма обратной связи между СТГ и соматостатином и регуляции секреции СТГ по принципу «короткой» обратной связи.

Тиролиберин. В последние 15 лет установлено, что высвобождение ТТГ передней долей гипофиза регулируется гипоталамусом посредством тиротропин рилизинг-гормона, или тиролиберина, который представляет собой трипептид с определенной последовательностью аминокислотных остатков: Пиро — Глу — Гис — Про — NH_2. Вскоре после установления структуры тиролиберина он был синтезирован, причем биологическая активность натурального и синтетического препаратов оказалась идентичной.

Синтез тиролиберина осуществляется посредством ферментативного процесса без участия рибосом. Показано, что основным ферментом, участвующим в синтезе гормона, является тиролиберинсинтетаза, требующая участия АТФ и ионов магния. Она была обнаружена в различных областях мозга. Тироксин непосредственно влияет на активность тиролиберинсинтетазы и синтез тиролиберина по принципу отрицательной обратной связи. Наибольшая концентрация тиролиберина наблюдается в области срединного возвышения, преоптической области гипоталамуса и дорсомедиального ядра. Однако количество тиролиберина, локализованного в гипоталамусе, составляет всего 30—32 % от его общего содержания в мозге. Остальная часть тиролиберина (около 70 %) приходится на внегипоталамические области мозга (передний мозг,

задняя часть промежуточного мозга, задний мозг, двигательные нейроны спинного мозга, ядра черепных нервов и др.).

Тиролиберин, выявляемый в различных частях ЦНС, не является продуктом секреции клеток гипоталамуса. Помимо своей гипофизарной функции, тиролиберин в других областях ЦНС выполняет роль нейропередатчика. Механизмы контроля секреции и высвобождения тиролиберина представлены на схеме 16.

Влияние тиролиберина осуществляется посредством взаимодействия со специфическими мембранными рецепторами клеток передней доли гипофиза, ответственных за секрецию ТТГ. Как результат этого взаимодействия отмечается повышение активности кальцийполифосфоинозидной системы, которая в свою очередь стимулирует синтез и высвобождение ТТГ. Высвобождение ТТГ стимулируется избытком ионов калия и требует обязательного присутствия ионов кальция.

Количество рецепторов к тиролиберину и их способность к взаимодействию модулируются циркулирующим уровнем тироидных гормонов. Помимо тироидных гормонов, на процессы взаимодействия тиролиберина с рецепторами большое влияние оказывают простагландины (PgE_1).

Тиролиберин разрушается в плазме или сыворотке крови. Скорость его инактивации в плазме крови животных увеличивается на фоне предварительного введения трийодтиронина. Тиролиберин накапливается в печени, почках и гипофизе. Период его полураспада составляет около 4—5 мин. При снижении функции печени или почек клиренс тиролиберина уменьшается. Несмотря на быструю инактивацию, низкие концентрации тиролиберина определяются в периферической крови.

Синтезированный в гипоталамической области тиролиберин поступает в гипофизарную портальную систему. Имеются, однако, многочисленные данные о том, что тиролиберин может достигать клеток передней доли гипофиза и другим путем. Выявлено его высокое содержание в цереброспинальной жидкости и не исключена возможность его поступления в портальную систему и далее к аденогипофизу из полости III желудочка. В клетках эпендимы желудочков мозга выявлены рецепторы, связывающие тиролиберин. Высказывается предположение, что тиролиберин взаимодействует с этими рецепторами и по отросткам клеток эпендимы поступает к портальным сосудам гипофиза.

Опыт клинического применения тиролиберина показал, что его введение уже в течение первых 5 мин стимулирует высвобождение ТТГ в кровь и последующее повышение уровня тироидных гормонов. Кроме специфического влияния на ТТГ, тиролиберин увеличивает уровень пролактина в сыворотке крови. На секрецию гормона роста у здоровых людей тиролиберин не влияет, в то время как у больных акромегалией под его влиянием происходит дальнейшее повышение уровня СТГ в сыворотке крови. Это изменение чувствительности гипофиза больных акромегалией к тиролиберину настолько специфично, что проба с ним используется

для диагностики и дифференциальной диагностики этого заболевания. Тиролиберин применяется также для оценки резервов ТТГ и пролактина в гипофизе и дифференциальной диагностике вторичного и третичного гипотироза (см. «Гипотироз»). При диффузном токсическом зобе уровень ТТГ в сыворотке крови снижен и не изменяется после введения тиролиберина.

Гонадолиберин. Известно, что репродуктивная функция организма регулируется гипофизом (посредством ФСГ, ЛГ и пролактина), а функция последнего находится под контролем ЦНС, в том числе гипоталамуса. Разрушение гипоталамуса при интактном гипофизе и полной сохранности его кровоснабжения приводит к атрофии гонад и полностью прекращает половое развитие животных.

Ранее считалось, что в гипоталамусе секретируются люлиберин, высвобождающий ЛГ, и фоллиберин, высвобождающий ФСГ. Идентификация их аминокислотного состава показала, что оба эти декапептида имеют одну и ту же последовательность аминокислот: Пиро — Глу — Гис — Три — Сер — Тир — Гли — Лей — Арг — Про — Гли — NH_2. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что гипоталамическая регуляция ФСГ и ЛГ осуществляется одним гормоном — гонадолиберином, который в высокой концентрации выявляется в области срединного возвышения и organum vasculosum. В области вентромедиального и дугообразного ядер концентрация гонадолиберина ниже. Из гипоталамуса гонадолиберин портальной системой гипофиза транспортируется в гипофиз, где связывается плазматическими мембранами клеток передней доли. Рецепторы, связывающие гонадолиберин, по своим свойствам подразделяются на два типа: высокоаффинные и рецепторы с низкой аффинностью. Количество рецепторов первого типа (с высокой аффинностью) значительно меньше, чем рецепторов, обладающих низкой аффинностью. Высокоаффинные рецепторы прочно связывают гонадолиберин, в то время как рецепторы с низкой аффинностью могут взаимодействовать как с гонадолиберином, так и с его биологически неактивными аналогами.

Способность гонадолиберина в одних случаях стимулировать синтез и высвобождение ФСГ, в других — ЛГ объясняется модулирующим влиянием половых гормонов (их различного уровня в сыворотке крови), а также участием в этих процессах простагландинов.

Механизм высвобождения ФСГ и ЛГ опосредуется через образование цАМФ. Для осуществления этого процесса требуется присутствие ионов кальция. Уже через 10 мин после введения гонадолиберина вновь синтезированные белки обнаруживают в шероховатой эндоплазматической сети, затем в комплексе Гольджи, а через 30 мин — в секреторных гранулах.

При введении гонадолиберина отмечается его быстрое накопление в печени, почках и гипофизе. Период полураспада гонадолиберина в плазме составляет около 3—6 мин. Однако имеются данные, что спустя это время в крови выявляется второй компо-

Таким образом, в настоящее время считают, что роль пролактостатина в организме выполняет дофамин. Это подтверждает и клиническая практика, показавшая успешное применение для лечения гиперпролактинемии агонистов дофамина (парлодел, лизурид и др.).

Пролактолиберин (тиролиберин). Из экстрактов гипоталамуса различных животных (крысы, птицы и др.) изолированы фракции, обладающие способностью высвобождать пролактин. Исследования, проведенные после получения синтетического тиролиберина, показали, что он также обладает способностью стимулировать высвобождение пролактина. В этой связи высказывались предположения, что тиролиберин и пролактолиберин являются одним и тем же веществом. Однако в результате изучения суточной секреции пролактина и ТТГ было установлено, что ритм секреции этих двух гормонов различен и пики повышения их уровня в крови не совпадают. Кроме того, акт сосания, который стимулирует высвобождение пролактина до очень высоких цифр, не сопровождается одновременным повышением уровня ТТГ в сыворотке крови. С другой стороны, при первичном гипотиреозе, при котором уровень тиролиберина и ТТГ повышен, часто наблюдается или увеличение содержания пролактина в сыворотке крови, или его повышенный ответ на стимуляцию при нормальной исходной концентрации. Можно считать, что в этих случаях снижение уровня тироидных гормонов в крови является причиной, приводящей к увеличению чувствительности пролактотрофов к тиролиберину. Наряду с этим существует предположение, что гипотиреоз сопровождается недостаточной секрецией пролактостатина, чем и объясняется развитие гиперпролактинемии.

Серотонинергический механизм играет большую роль в процессах высвобождения пролактина. Введение серотонина или мелатонина в III желудочек мозга приводит к гиперпролактинемии, в то время как угнетение синтеза серотонина парахлорфенилаланином блокирует высвобождение пролактина в ответ на физиологическую стимуляцию (акт сосания).

Секрецию пролактостатина связывают с латеральными туберальными ядрами, а пролактолиберина — с передней гипоталамической областью и областью срединного таламуса. Гипофизарные рецепторы для пролактостатина и пролактолиберина еще не идентифицированы.

Действие гипоталамических гормонов, кроме изменения активности аденилатциклазы, объясняется изменением электрического потенциала клеточной мембраны. Деполяризация ее приводит к высвобождению гормона, тогда как гиперполяризация — к угнетению этого процесса. Следует отметить, что пролактотрофы отличаются от других клеток передней доли гипофиза тем, что деполяризация клеточной мембраны, а следовательно, высвобождение пролактина происходит спонтанно, в то время как состояние гиперполяризации, а значит, и угнетение высвобождения гормона поддерживаются пролактостатином.

нент гормона, период полураспада которого составляет около 20—30 мин. Гонадолиберин инактивируется гомогенатами печени, почек, яичников, нервной ткани, включая ткани гипоталамуса.

Пролактостатин (дофамин). Известно, что ЦНС млекопитающих участвует в регуляции секреции пролактина, которая подвержена различным внешним влияниям (акт сосания, эмоциональный стресс и др.). В противоположность своему действию на другие гормоны передней доли гипофиза в отношении секреции пролактина гипоталамус оказывает тоническое тормозящее влияние. Перерезка ножки гипофиза, т. е. перерыв связи между гипоталамусом и аденогипофизом, приводит к повышению высвобождения пролактина.

В 1974—1977 гг. в лаборатории, руководимой А. Шелли, из гипоталамуса свиньи были получены высокоочищенные фракции пролактостатина, которые, однако, содержали до 15 % норадреналина и 2 % дофамина. Эти данные позволили предположить, что способность названных препаратов угнетать высвобождение пролактина в определенной степени обусловлена присутствием норадреналина, поскольку катехоламины, как изолированные из гипоталамической ткани, так и синтетические, тоже угнетают высвобождение пролактина.

Далее из высокоочищенных гипоталамических экстрактов была изолирована гамма-аминомасляная кислота, которая, как и пролактостатин, угнетала высвобождение пролактина. Таким образом, катехоламины, дофамин и гамма-аминомасляная кислота, которые постоянно выявляются в гипоталамических высокоочищенных фракциях пролактостатина, оказались способны оказывать такое же действие, как и сам пролактостатин. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, позволили усомниться в существовании пролактостатина. Ряд исследователей считают, что гипоталамический фактор, угнетающий секрецию пролактина, есть не что иное, как дофамин. В то же время не исключена полностью возможность, что дофамин все-таки стимулирует секрецию и высвобождение реально существующего пролактостатина.

Введение дофамина в полость III желудочка вызывает повышение уровня пролактостатиновой активности плазмы крови, взятой из портальной системы гипофиза, при одновременном уменьшении концентрации пролактина в периферическом русле. Вещества, стимулирующие специфические дофаминовые рецепторы, т. е. агонисты дофамина (апоморфин, l-дофа, алкалоиды спорыньи — 2-α-бромэргокриптин или бромкриптин) также угнетают высвобождение пролактина. Дофамин синтезируется тубероинфундибулярными нейронами, расположенными в области дугообразного и перивентрикулярного ядер медиобазальной области гипоталамуса. Аксоны этих нейронов заканчиваются на сосудах портальной системы гипофиза в области срединного возвышения. Секретируемый нейронами дофамин поступает с кровотоком к клеткам передней доли гипофиза и активирует механизм, ингибирующий высвобождение пролактина.

Считается, что рилизинг-гормоны, взаимодействуя с рецепторами, расположенными в мембране клеток, повышают проницаемость клеточной мембраны для кальция и увеличивают количество внутриклеточного кальция, приводят к высвобождению гормона из гранул. Пролактостатин свое угнетающее действие на высвобождение пролактина также осуществляет путем изменения проницаемости мембраны для кальция. Кроме того, высвобождение пролактина опосредуется активацией цАМФ и угнетается повышением внутриклеточного уровня PgE_1.

Известно, что пролактин не имеет органа-мишени и не существует его секреции по принципу «длинной» цепи обратной связи. Однако получены многочисленные данные, что «короткая» отрицательная обратная связь в регуляции секреции пролактина функционирует и регулирующим фактором является уровень секретируемого пролактина. Регуляция осуществляется через активацию дофаминергических нервных окончаний срединного возвышения, повышение концентрации дофамина и пролактостатина.

Меланостатин и меланолиберин. На протяжении многих лет проводились исследования проблемы гипоталамической регуляции секреции меланоцитстимулирующего гормона. В лаборатории, руководимой А. Шелли (1966—1972), путем ферментативного разрушения окситоцина было получено несколько пептидов, из которых пептид Про — Лей — Гли — NH_2 обладал наибольшей меланостатической активностью (меланостатин-1). Из гипоталамуса крупного рогатого скота был выделен другой пептид: Про — Гис — Арг — Фен — Гли — NH_2, который также угнетал высвобождение МСГ из гипофиза (меланостатин-2). Помимо меланостатина, из гипоталамуса животных был получен гормон, усиливающий высвобождение МСГ — меланолиберин (пентапептид с такой последовательностью аминокислотных остатков: Цис — Тир — Иле — Гли — Асп — ОН). Незначительные количества этого гормона снижали содержание МСГ в гипофизе и повышали его уровень в крови экспериментальных животных (крыс).

Физиологическая роль этих веществ неизвестна. У человека в связи с отсутствием средней доли гипофиза самостоятельно не секретируются ни α-, ни ß-МСГ, поэтому нет никаких предпосылок и для наличия меланостатина и меланолиберина в гипоталамусе. Однако клиническое испытание меланостатина-1 показало его значительное нейрофизиологическое влияние на поведение, что позволило применять этот пептид для лечения паркинсонизма и психической депрессии.

Большие успехи достигнуты в изучении опиоидно активных пептидов, которые подразделяются на три группы: энкефалины, эндорфины и динорфины. К энкефалинам относятся лей-энкефалин и мет-энкефалин, которые выделены из мозга свиньи и происходят из проэнкефалина А. Некоторые исследователи относят к энкефалинам три других пептида: мет-энкефалин — Арг — Глю — Лей; мет-энкефалин — Арг — Фен и пептид К, состоящий

из 35 аминокислотных остатков, которые являются производными проэнкефалина надпочечника.

Динорфины представлены следующими пептидами: α-неоэндорфин (10 аминокислотных остатков), ß-неоэндорфин (9 аминокислотных остатков) и PH-8P (8 аминокислотных остатков). Перечисленные пептиды происходят из продинорфинов, которые отличаются от проэнкефалинов группы энкефалинов и содержат около 256 аминокислотных остатков.

Эндорфины включают четыре пептида: α-эндорфин (16 аминокислотных остатков), ß-эндорфин (31 аминокислотный остаток), γ-эндорфин (17 аминокислотных остатков) и Δ-эндорфин (27 аминокислотных остатков). Эндорфины являются производными ß-липотропина, который не обладает морфиноподобными свойствами. Хотя мет-энкефалин имеет последовательность аминокислот, входящих в состав липотропина (61—65 аминокислотных остатков), считается, что он образуется из предшественника пептида, который отличается от ß липотропина.

К опиоидным пептидам относится также ß-касоморфин-5 (5 аминокислотных остатков), ß касоморфин-7 (7 аминокислотных остатков) и киоторфин (состоит всего из двух аминокислот — тирозина и аргинина).

Динорфины выявляются в нейронах гипоталамуса, задней доли гипофиза, в желудочно-кишечном тракте, а энкефалины и эндорфины, кроме того, на протяжении желудочно-кишечного тракта.

Гипоталамические нейротрансмиттеры

Центральные биоаминергические нейротрансмиттеры принимают участие в регуляции психической деятельности, поведения, а также функциональной активности гипофиза. Наиболее важными гипоталамическими нейротрансмиттерами являются дофамин, норадреналин и серотонин.

Дофамин Норадреналин Серотонин

Синтез и метаболизм нейротрансмиттеров включает следующие этапы: 1) поглощение нейроном специфических аминокислот — предшественников нейротрансмиттеров (триптофан, тирозин, глутаминовая кислота и др.); 2) синтез моноаминов с участием специфических ферментов; 3) хранение синтезированного моноамина в специфических гранулах, где он защищен от разрушения; 4) высвобождение моноамина из гранул в ответ на различные стимулы, которые вызывают деполяризацию нервной мембраны; 5) связывание высвобожденных нейротрансмиттеров рецепторами

постсинаптического нейрона или рецептором пептидергического нейрона, секретирующего один из гипоталамических гормонов; б) метаболизм свободного (не связавшегося с рецептором) нейротрансмиттера или обратное его поглощение и транспорт в гранулы, где он хранится. Дофаминергические нейроны локализуются от аркуатного и перивентрикулярного ядер до срединного возвышения гипоталамуса. Эта группа нейронов называется дофаминергической туберогипофизарной системой. Другая дофаминергическая система, которая включает область черного вещества (substantia nigra) и другие структуры переднего мозга, участвует в осуществлении экстрапирамидного контроля. Развитие болезни Паркинсона связывают с ее поражением. Третья дофаминергическая система локализуется в пограничных областях гипоталамуса. Две последние дофаминергические системы независимы от первой. Дофамин оказывает непосредственное влияние на клетки аденогипофиза, выделяясь в портальную систему гипофиза, или изменяет его функцию через секрецию гипоталамических гормонов, или осуществляет свое влияние сразу на обоих уровнях (гипофиз и гипоталамус).

Норадренергические нейроны располагаются главным образом в области дна IV желудочка (locus coruleus), откуда норадренергические волокна или поднимаются в гипоталамус, средний и передний мозг, или опускаются в спинной мозг. В гипоталамической области норадренергические волокна контактируют с клетками туберогипофизарной системы или нейрогипофизарными нейронами и структурами срединного возвышения.

Серотонинергические нейроны локализуются в продолговатом мозге в ядрах срединного шва, а также гипоталамуса (в области срединного возвышения).

Наряду с перечисленными дофаминергическими, норадренергическими и серотонинергическими нейронами описаны адренергические и гистаминергические нейроны, количество которых несравненно меньше. В гипоталамической области выявляются в большой концентрации также ацетилхолин и гамма-аминомасляная кислота, которые участвуют в секреции СТГ, пролактина, ФСГ, ТТГ и АКТГ.

Необходимо отметить, что наряду с гипоталамическими гормонами и нейротрансмиттерами в гипоталамической области в различной концентрации выявляются другие полипептиды: вещество Р, нейротензин, ангиотензин II, мет-энкефалин, лей-энкефалин, α-, ß-, γ-эндорфины, вазоактивный интестинальный пептид, гастрин, холецистокинин — панкреозимин, бомбезин, функция которых пока не совсем ясна.

Глава III

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гипоталамус и гипофиз в функциональном отношении представляют собой единое целое. Гипоталамус является частью промежуточного мозга, а гипофиз развивается из двух эктодермальных зачатков различного происхождения: выпячивания первичного ротового углубления (карман Ратке) и выпячивания дна III желудочка мозга (воронка). В дальнейшем из передней стенки кармана Ратке образуется передняя доля гипофиза, из задней — промежуточная его доля. Задняя доля и ножка гипофиза образуются из вертикального выпячивания дна III желудочка мозга. Вначале это выпячивание имеет форму шара с полостью внутри, затем полость исчезает.

Гипофиз (нижний придаток мозга) имеет форму овала и расположен в углублении основания черепа — турецком седле. Масса гипофиза у взрослого человека составляет 0,6—0,7 г.

Гипофиз подразделяется на аденогипофиз (передняя доля) и нейрогипофиз (задняя доля). Нервная (задняя) доля, воронка и срединное возвышение серого бугра составляют нейрогипофиз; в состав аденогипофиза входят бугорная, дистальная и промежуточная части.

Аденогипофиз, или железистая доля гипофиза, составляет около 75 % от массы всего гипофиза. Он состоит из тяжей и скоплений эпителиальных железистых клеток, которые разделяются многочисленными тяжами — трабекулами. В трабекулах проходит капилляры, в стенках которых имеются клетки, способные накапливать коллоидные вещества. Строма передней доли гипофиза представлена соединительной тканью.

Гистологически в передней доле гипофиза различают три группы клеток: базофилы, эозинофилы и хромофобные клетки. Базофильные клетки (4—10 % клеточного состава аденогипофиза) подразделяются на три подтипа клеток, секретирующих АКТГ, ТТГ, ФСГ и ЛГ. Эозинофильные клетки (30—35 %) делятся на два подтипа клеток, секретирующих соответственно гормон роста и пролактин. Хромофобные клетки (50—60 % всех клеток передней доли гипофиза) не принимают участия в гормонообразовании и, по мнению большинства исследователей, являются лишь источником, из которого дифференцируются эозинофильные или базофильные клетки.

В передней доле гипофиза вырабатываются гормоны. Назначением одних из них является регуляция функции определенной периферической эндокринной железы, других — влияние на обменные процессы в организме. К первой группе гормонов относятся АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ко второй группе — СТГ, МСГ, пролактин и липотропины.

В функциональном отношении аденогипофиз можно предста-

вить как пять отдельных эндокринных желез, имеющих различные регуляторные механизмы и секретирующих: 1) СТГ; 2) пролактин; 3) ТТГ; 4) гонадотропные гормоны (ЛГ и ФСГ); 5) АКТГ, МСГ и липотропины. АКТГ, МСГ и липотропины представляют собой полипептиды, СТГ и пролактин относятся к простым белкам, ФСГ, ЛГ и ТТГ являются сложными белками — гликопротеидами, в составе которых обнаруживаются углеводы.

Общепринято аденомы (опухоли) гипофиза в соответствии с типом клеток подразделять на ацидофильные (эозинофильные), базофильные, хромофобные и смешанные. Однако оказалось, что во многих случаях корреляция между клинической картиной заболевания и гистологической структурой аденомы гипофиза отсутствует. Электронно-микроскопические и иммуноцитохимические методы исследования позволили более точно идентифицировать клетки, секретирующие гормоны. На основании этих исследований Р. Альдман (1980) предложил следующую классификацию аденом гипофиза:

1. Аденома, секретирующая СТГ (соматотропинома).
2. Аденома, продуцирующая пролактин (пролактинома).
3. Аденома, состоящая в основном из ацидофильных клеток.
4. Аденома, секретирующая АКТГ (кортикотропинома).
5. Аденома, секретирующая ТТГ (тиротропинома).
6. Аденома, секретирующая ФСГ и ЛГ (гонадотропинома).
7. Опухоли, секретирующие более чем один гормон (смешанные аденомы).
8. Эндокринологически неактивные опухоли: онкоцитическая аденома, неонкоцитическая аденома.

Средняя доля гипофиза у человека практически отсутствует и не принимает участия в гормонообразовании. У животных она является местом секреции МСГ.

Задняя доля гипофиза служит резервуаром для хранения нейрогормонов (вазопрессин и окситоцин), которые поступают сюда по аксонам клеток, расположенных в гипоталамических ядрах, где осуществляется синтез этих гормонов. Нейрогипофиз — место не только депонирования, но и своеобразной активации поступающих сюда нейрогормонов, после чего они высвобождаются в кровь.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА

Соматотропин (гормон роста), СТГ в форме очищенного белка был выделен в 1954 г. из щелочного экстракта бычьего гипофиза. Содержание гормона роста в одном гипофизе человека составляет 8—10 мг.

СТГ человека представляет собой простую полипептидную цепочку, состоящую из 191 аминокислотного остатка с фенилаланином на обоих концах и двумя дисульфидными мостиками между цистеиновыми остатками в положениях 53—165 и 182—189; в положении 86 находится триптофан (мол. м. 21 500). Соматотропины различных видов имеют определенные идентичные структуры.

Так, в СТГ человека и овцы идентичны 64 % аминокислотных остатков.

Исследования показывают, что как в гипофизе, так и в плазме крови СТГ может находиться в обычной форме (мол. м. около 22 000) и в форме с большей молекулярной массой. Последняя форма гормона легко (например, при замораживании и оттаивании, обработке меркаптоэтанолом) переходит в обычную форму, СТГ с большей молекулярной массой не является классическим прогормоном. Ростовая активность гормона роста не связана с каким-то определенным фрагментом молекулы; очевидно, для ее проявления необходима полная молекула СТГ. Соматотропины различаются не только физико-химическими свойствами, но и видовой специфичностью. СТГ человека оказывается биологически активным при введении его различным животным, тогда как у человека активен только СТГ человека и приматов. Это касается как анаболической активности, так и влияния СТГ на другие виды обмена. Видовая специфичность связана не только с природой самого гормона, но и с чувствительностью эффекторного органа, т. е. рецепторов к СТГ. Можно полагать, что в периферических рецепторах, взаимодействующих с гормоном, также имеются существенные межвидовые различия. Необходимо отметить, что близки к СТГ по химической структуре и влиянию на некоторые виды обмена пролактин и хорионический соматомаммотропин.

СТГ принимает участие в регуляции многих видов обмена веществ, но основное его действие направлено на регуляцию обмена белков и процессов, связанных с ростом и развитием организма. Под влиянием гормона роста усиливается синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени и других внутренних органах, увеличиваются общее количество РНК, синтез ДНК и общее число клеток, повышается активность орнитиндекарбоксилазы, которая контролирует синтез полиаминов (спермин, путресцин и др.) и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, ускоряется транспорт аминокислот внутрь клетки через клеточную мембрану, уменьшается катаболизм белка, что проявляется снижением уровня остаточного азота и мочевины в организме, положительным азотистым балансом. СТГ посредством стимуляции синтеза эпифизарного хряща оказывает влияние на рост в длину неполовозрелых животных. Кроме того, в связи с активацией периостального роста увеличиваются ширина и толщина костей. Одновременно с этим под влиянием СТГ растут другие тканевые структуры организма, включая соединительную ткань, мышцы и внутренние органы (сердце, легкие, печень, почки, кишечник, поджелудочная железа, надпочечники и др.).

На жировой обмен СТГ оказывает преходящее (в течение 30—40 мин) инсулиноподобное действие, что проявляется усилением процессов липогенеза. Однако в дальнейшем усиливаются процессы липолиза с повышением мобилизации жира из депо, что приводит к повышению в плазме крови свободных жирных кислот, а в случае недостаточности инсулина увеличивается содержание кетоновых тел в крови. Энергия, образующаяся при повышенном

распаде жиров, используется на анаболические процессы в белковом обмене.

На углеводный обмен СТГ оказывает кратковременное (в течение 30—40 мин) инсулиноподобное действие — повышаются поглощение и утилизация глюкозы жировыми клетками, что приводит к незначительному снижению содержания глюкозы в крови. При хроническом избытке СТГ использование глюкозы жировыми тканями и мышцами снижается, повышается глюконеогенез в печени. Кроме того, гормон роста стимулирует α-клетки поджелудочной железы, секретирующие глюкагон, и повышает активность ферментов, разрушающих инсулин. Компенсация диабетогенного действия СТГ осуществляется за счет повышения секреции инсулина, что сопровождается гиперинсулинемией, которая при истощении резервных возможностей β-клеток поджелудочной железы может сменяться гипоинсулинемией, абсолютной инсулиновой недостаточностью и развитием сахарного диабета. Повышение резистентности к инсулину при избыточной секреции СТГ связано с тем, что гиперинсулинемия приводит к уменьшению количества инсулиновых рецепторов.

Периферическое действие СТГ начинается с комплексирования гормона с соответствующими рецепторами, расположенными на мембранах клеток-мишеней. Показано наличие специфических высокоаффинных рецепторов к СТГ на мембране гепатоцитов и лейкоцитов. Количество рецепторов мембраны зависит от концентрации гормона, и повышение уровня СТГ приводит к уменьшению их числа. Удаление гормона из среды способствует восстановлению количества рецепторов, причем оно может быть подавлено ингибиторами белкового синтеза.

Тканевое действие СТГ опосредуется вторичной субстанцией, которая образуется в печени и, возможно, в почках. Долгое время это вещество называлось фактором сульфатирования (сульфатации), «тимидин-фактором» или плазменным фактором роста. Этот фактор активирует включение сульфата в хрящи и глюкозаминогликаны, лейцина — в глюкозаминогликаны, пролина — в коллаген хряща, уридина — в РНК и тимидина — в ДНК. Было также показано увеличение под влиянием фактора сульфатирования синтеза белков в диафрагме крыс, в связи с чем был предложен другой термин: **«соматомедины»**, которым обозначают все СТГ-зависимые факторы плазмы, опосредующие рост тканей.

К факторам роста, контролируемым соматотропином, относятся с о м а т о м е д и н ы А, В и С, неподавляемая и н с у л и н о п о д о б н а я а к т и в н о с т ь (НПИПА), включающая и н с у л и н о п о д о б н ы е ф а к т о р ы р о с т а I и II (ИФР I и II), а также а к т и в н о с т ь, с т и м у л и р у ю щ а я д е л е н и е к л е т о к.

Соматомедин А — нейтральный пептид (мол. м. 7650), активность которого определяется по включению меченого сульфата в хрящи таза эмбриона цыпленка. Соматомедин В (мол. м. 4700) стимулирует включение тимидина в ДНК фибробластов и

репликацию глиальных клеток. Соматомедин С (мол. м. 7600) определяется по включению сульфата в хрящи; кроме того, он стимулирует синтез ДНК и скорость митоза культуры фибробластов. Нарушение образования соматомединов встречается при различных формах задержки роста (см. далее).

Более 90 % всей инсулиновой активности плазмы составляет НПИПА (NS_1LA). Лишь 10 % инсулиновой активности плазмы реагирует с антителами к инсулину и соответствует панкреатическому инсулину. Концентрация НПИПА не изменяется после панкреатэктомии, и у больных диабетом выявляется ее нормальное содержание. НПИПА представлена двумя пептидами — называемыми ИФР I и ИФР II (мол. м. около 7500).

Молекула ИФР I включает 70 аминокислотных остатков, а ИФР II — 67. Структура обоих пептидов имеет высокую степень гомологии со структурой проинсулина. Оба фактора стимулируют включение тимидина в ДНК фибробластов и сульфата в хрящи, усиливают белковый синтез, увеличивают количество РНК и являются митогенами. Ростстимулирующее действие у них выражено в 50—100 раз сильнее по сравнению с таковым инсулина, однако специфическая метаболическая активность (влияние на обмен глюкозы) у них во столько же раз меньше, чем у инсулина, вследствие невысокой аффинности к этим факторам инсулиновых рецепторов. ИРФ I и II в связанном с белками крови состоянии неактивны, что и предупреждает развитие гипогликемии при высокой их активности в крови.

Исследованиями последних лет показано, что соматомедин С и ИФР II являются одним и тем же пептидом. Установлена также почти полная идентичность соматомедина С и ИФР I.

Активность, стимулирующая деление клеток, выделена из сыворотки телят (мол. м. около 6000—10 000), является митогеном, стимулирует синтез ДНК, повышает активность Na^+ и K^+-зависимой АТФазы, способствует увеличению внутриклеточного содержания ионов K^+.

Уровень соматомедина С в сыворотке крови коррелирует с содержанием СТГ, гормона роста, составляя в сыворотке крови взрослых людей 2,6±7 ЕД/мл. Эстрогены и кортизол в больших дозах угнетают образование соматомединов, тогда как СТГ, пролактин и инсулин увеличивают их уровень в сыворотке крови. Период полураспада соматомединов составляет от 2 до 4 ч. Снижение уровня соматомедина в крови при введении эстрогенов по принципу обратной отрицательной связи стимулирует секрецию СТГ гипофизом и повышает содержание этого гормона в крови.

Таким образом, основным эффектом СТГ у человека является стимуляция образования и высвобождения соматомединов, ИФР I и II. В скелетных мышцах выявлены специфические рецепторы к этим пептидам, которые являются посредниками анаболического, ростового влияния СТГ. Этим объясняется одна из причин (недостаточность образования соматомединов) нанизма при нормаль-

ном или даже повышенном уровне гормона роста в сыворотке крови.

Содержание гормона роста в сыворотке крови при определении радиоиммунологическим методом составляет $3,82 \pm 0,24$ нг/мл (от 1 до 4,5 нг/мл). Период полураспада СТГ в сыворотке крови около 20 мин. Около 5 % СТГ, содержащегося в гипофизе, ежедневно высвобождается, скорость секреции составляет 350 мкг/$м^2$ в сутки, у женщин в пременопаузальном периоде она несколько выше — 500 мкг/$м^2$ в сутки.

Регуляция секреции СТГ осуществляется ЦНС посредством секреции и высвобождения в портальную систему гипофиза гипоталамических гормонов — соматостатина и соматолиберина (см. главу II). К стимулирующим секрецию СТГ физиологическим факторам относятся сон, физическая нагрузка, длительный голод, стресс, недостаток белков в пище и снижение уровня глюкозы. Различные фармакологические вещества также стимулируют образование и высвобождение СТГ: инсулиновая гипогликемия, инфузия аминокислот (аргинин, лизин, лейцин), введение глюкагона, вазопрессина, эстрогенов, серотонина, α-адренергических агонистов (клонидин), β-адренергических антагонистов (индерал), дофаминергических агонистов (l-дофа, апоморфин, бромокриптин), а также пирогенов.

Снижение секреции СТГ наблюдается при гипергликемии и повышении уровня свободных жирных кислот в крови, приеме антагонистов серотонина (метизергид, ципрогептадин), α-адренергических антагонистов (фентоламин), дофаминергических антагонистов (хлорпромазин, галоперидол), теофиллина, прогестерона.

Введение экзогенного гормона роста угнетает секрецию эндогенного СТГ в ответ на инсулиновую гипогликемию. «Короткая» цепь обратной связи предполагает влияние высвободившегося из гипофиза СТГ на гипоталамус и угнетение центров, синтезирующих соматолиберин, или стимуляцию центров, синтезирующих соматостатин. В физиологических условиях уровень секреции СТГ подвержен суточным колебаниям.

Акромегалия и гигантизм

Акромегалия — заболевание, связанное с повышенной секрецией СТГ. Встречается, как правило, у людей с закончившимся физиологическим ростом и характеризуется патологическим диспропорциональным ростом костей скелета, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением различных видов обмена веществ.

Избыточная секреция СТГ в молодом возрасте (у детей и подростков) обычно приводит к развитию **гигантизма,** при котором отмечается пропорциональный ускоренный рост костей скелета (гигантизмом принято называть рост выше 190 см). При отсутствии адекватного лечения гигантизма у этих больных могут возникать признаки акромегалии.

В некоторых случаях гиперсекреции СТГ в детском возрасте

при открытых зонах роста развивается акромегалия, а не гигантизм. Заболевание впервые описано П. Мари (1886), а через год О. Минковский правильно предположил, что развитие акромегалии связано с гиперфункцией гипофиза.

Этиология и патогенез. В 90 % всех случаев акромегалии клиническая картина заболевания сочетается с наличием у больных аденомы гипофиза, чаще всего эозинофильной, реже смешанной или хромофобной, являющейся, как правило, доброкачественной и секретирующей повышенное количество СТГ (соматотропинома).

В литературе описаны многочисленные случаи акромегалии, развившейся после перенесенных инфекционных заболеваний, травм головного мозга. Инфекцию или травму черепа можно рассматривать как причину, вызвавшую изменения в ЦНС и прежде всего в той области гипоталамуса, которая регулирует секрецию СТГ. Повышение секреции СТГ передней долей гипофиза может быть, во-первых, результатом нарушений в гипоталамической области, приводящих к перманентному образованию в увеличенных количествах соматолиберина, который вызывает вначале гиперплазию эозинофильных элементов передней доли, а затем образование аденомы с гиперпродукцией ею СТГ. Образование соматостатина в этих случаях может оставаться ненарушенным. Во-вторых, повреждения в гипоталамической области могут касаться лишь структур, ответственных за образование соматостатина, в результате чего выработка его прекращается, что приводит к снятию ингибирующих влияний соматостатина на эозинофильные клетки передней доли гипофиза. Вследствие относительного увеличения количества соматолиберина возникает гиперплазия эозинофильных клеток с последующим развитием вначале микроаденомы, а затем аденомы гипофиза.

Таким образом, в обоих случаях развитие акромегалии связано с повышенной секрецией СТГ аденомой гипофиза.

В последнее время описано несколько случаев акромегалии, развитие которой связано с избыточной эктопированной секрецией соматолиберина, в частности, аденомой поджелудочной железы.

Клиническая картина. Заболевание встречается, как правило, в зрелом возрасте (30—50 лет), чаще у женщин и очень редко у детей. Клинические признаки болезни развиваются медленно.

Жалобы больных акромегалией разнообразны: общая слабость, разбитость, головная боль, различная по своему характеру и интенсивности. Изредка головные боли очень сильные, упорные, доводящие до исступления. Они локализуются обычно в лобно-височных областях, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок и связаны с давлением опухоли гипофиза на диафрагму турецкого седла, иногда с натяжением твердой мозговой оболочки в местах прикрепления ее к костям черепа или с повышением внутричерепного давления.

В некоторых случаях единственной жалобой больных является изменение внешнего облика (увеличение носа, ушей, кистей, стоп). Иногда мотивом для обращения к врачу является нарушение поло-



Рис. 4. Внешний вид больной акромегалией.

вой функции, мочекаменная болезнь или появление признаков сахарного диабета.

При осмотре больного обращают на себя внимание огрубение черт лица, увеличение кистей и стоп, кифосколиоз, изменения волос, кожи. В результате увеличения надбровных дуг, скуловых костей и подбородка лицо больного приобретает своеобразный суровый вид. Мягкие ткани лица гипертрофируются, что приводит к увеличению носа и ушей. Кожа утолщается, появляются глубокие складки (особенно на затылке), как правило поверхность кожи жирная. Увеличиваются язык и межзубные промежутки, развивается прогнатизм. Отмечается рост костей черепа, особенно лицевого (рис. 4). Кисти широкие, пальцы утолщены и кажутся укороченными (рис. 5). Кожа на кистях также утолщена, особенно на ладонной поверхности. Стопы увеличиваются больше в ширину, а из-за роста пяточной кости — и в длину (рис. 6), в связи с чем увеличивается размер носимой больным обуви. Кожа конечностей утолщена, жирная и влажная, часто с обильным гипертрихозом.

Рентгенография скелета выявляет характерные изменения, периостальный гиперостоз, явления остеопороза, истинный прогнатизм, расхождение зубов, увеличение придаточных пазух черепа, затылочного бугра и утолщение свода черепа, увеличение размеров турецкого седла.

Гипертрофия внутренних органов (спланхномегалия) является неотъемлемой частью клинической картины болезни. Легкие, печень, желудок, почки по размерам и массе в 2—4 раза превышают

5. Кисть здорового человека (справа) и больного акромегалией а).



6. Стопа здорового человека (справа) и больного акромегалией а).

у. Отмечается увеличение околоушных и поднижнечелюстных з. Размеры сердца увеличены, а его масса иногда достигает ,3 кг.

При акромегалии часто выявляется артериальная гипертензия, анная, по мнению некоторых авторов, со вторичным гипераль-

достеронизмом. В поздних стадиях заболевания развиваются дистрофия миокарда и кардиосклероз (избыточное образование под влиянием СТГ соединительной ткани), что приводит иногда к сердечной недостаточности.

Кифосколиоз, ограничение подвижности ребер осложняются снижением вентиляционной функции легких, развитием хронического бронхита, эмфиземы легких, дыхательной и легочно-сердечной недостаточности.

По мере роста опухоли и выхода ее за пределы турецкого седла к описанной клинической картине присоединяются симптомы нарушения функции черепных нервов и сдавливаемых опухолью отделов промежуточного мозга. Сдавливая перекрест зрительных нервов, опухоль гипофиза вызывает нарушения со стороны органа зрения, проявляющиеся в снижении остроты зрения, развитии застойных явлений в глазном дне (раньше всего появляется (битемпоральная гемианопсия на красный, а затем и на белый цвет).

Увеличение щитовидной железы встречается в 25—50 % случаев акромегалии. Клинически у этих больных выявляются признаки повышения функции щитовидной железы (сердцебиение, потливость, раздражительность), основной обмен повышен. Однако поглощение радиоактивного йода щитовидной железой и уровень тироидных гормонов в крови (T_3 и T_4), как правило, в пределах нормы. После проведенного лечения (рентгенотерапия, гипофизэктомия, имплантация в гипофиз радиоактивного золота или иттрия, криотерапия) могут развиваться явления гипотироза.

Клинические признаки, указывающие на нарушение функции коры надпочечников у этих больных, как правило, отсутствуют. Однако у некоторых больных выявляется снижение функциональной реакции коры надпочечников на нагрузку АКТГ, а при длительном течении заболевания могут появляться симптомы вторичной надпочечниковой недостаточности.

Длительная гиперсекреция СТГ приводит к расстройству углеводного обмена, что проявляется нарушением толерантности к глюкозе или явным сахарным диабетом. Чаще отмечается диабет легкой или средней тяжести, могут встречаться и инсулинрезистентные формы диабета. Содержание иммунореактивного инсулина натощак в сыворотке крови больных акромегалией повышено. Ремиссия заболевания сопровождается улучшением течения сахарного диабета. В то же время декомпенсация углеводного обмена должна настораживать врача в отношении прогрессирования акромегалии.

У женщин, страдающих акромегалией, особенно в молодом возрасте, встречается галакторея, которая может быть следствием повышения секреции пролактина или результатом избытка СТГ, который обладает лактогенной активностью.

Нарушение функции половых желез занимает в клинике акромегалии значительное место. Чаще всего это симптомы снижения функции половых желез: у мужчин — снижение потенции и ли-

бидо, а также сперматогенеза и атрофия семенников, у женщин — нарушения менструального цикла вплоть до аменореи.

Диагноз и дифференциальная диагностика. В типичных случаях диагностика заболевания не представляет трудностей. Рентгенологическое исследование черепа, включая компьютерную томографию, а также офтальмологическое и неврологическое исследования позволяют выявить аденому гипофиза.

Большое диагностическое значение имеет определение уровня гормона роста в сыворотке крови, который составляет у больных с активной фазой заболевания 20,51 ± 2,06 нг/мл при норме 3,82 ± ± 0,24 нг/мл.

Следует отметить, что повышение уровня СТГ в сыворотке крови встречается при неврогенной анорексии, хронической почечной недостаточности, циррозе печени, голодании, недостаточности белкового питания.

При изучении секреции СТГ в ответ на инсулиновую гипогликемию, введение аргинина и нагрузку глюкозой можно правильно интерпретировать выявленное нарушение секреции этого гормона (методика этих проб описана в разделе «Гипофизарный нанизм»). В норме после введения глюкозы уровень СТГ в крови снижается, а в ответ на гипогликемию повышается.

У больных акромегалией уровень СТГ в сыворотке крови в ответ на гипогликемию не повышается или выявляется парадоксальное увеличение концентрации СТГ при нагрузке глюкозой.

Большое дифференциально-диагностическое значение имеет изучение секреции СТГ в период сна. У здоровых людей во время сна наблюдается повышение концентрации гормона роста в сыворотке крови, в то время как у больных акромегалией эта периодичность секреции СТГ нарушена и цифры содержания гормона роста в сыворотке крови на протяжении суток остаются монотонно высокими.

В последние годы в диагностике нарушений секреции СТГ стала широко применяться проба с тиролиберином. У практически здоровых людей тиролиберин не стимулирует секрецию СТГ. Однако у больных акромегалией и гигантизмом после внутривенного введения 200 или 500 мкг препарата наблюдается значительное повышение концентрации СТГ в сыворотке крови.

Н. А. Юдаев и др. (1980) показали, что при акромегалии после внутривенного введения тиролиберина максимум увеличения концентрации СТГ наблюдается через 30 мин, причем это повышение на 200 % превосходит его базальный уровень. Несложность проведения и отсутствие осложнений позволяют широко использовать пробу с тиролиберином для дифференциальной диагностики заболеваний, связанных с нарушением секреции СТГ.

Прием l-дофа у практически здоровых лиц приводит к высвобождению СТГ, в то время как у больных акромегалией наблюдается парадоксальное снижение его уровня в сыворотке крови.

l-Дофа, вероятнее всего, действует непосредственно на гипо-

физ, и это действие осуществляется путем конверсии в дофамин или норадреналин. Б р о м о к р и п т и н (парлодел) также угнетает секрецию СТГ при акромегалии. Он является агонистом дофамина и, проникая в ЦНС, осуществляет действие через дофаминовые рецепторы. Как l-дофа (500 мг внутрь), так и парлодел (2,5 мг внутрь) могут быть использованы для дифференциальной диагностики акромегалии и других патологических состояний, сопровождающихся повышением уровня СТГ в сыворотке крови.

В последние годы установлено, что содержание в сыворотке соматомедина С имеет более высокую степень корреляции с клиническими проявлениями акромегалии, чем уровень СТГ в крови.

Дифференциальная диагностика трудна в случаях так называемого а к р о м е г а л о и д и з м а. Внешность «акромегалоидных» больных очень сходна с внешностью большинства больных акромегалией. Отличительные черты: отсутствуют утолщение кожи и увеличение турецкого седла, уровень СТГ в сыворотке крови в норме и отмечается стимуляция его секреции в ответ на введение инсулина и аргинина, функция, других эндокринных желез (половые железы, поджелудочная железа, надпочечники) не нарушена. Наконец, сравнение фотографий, сделанных в разном возрасте, показывает, что эти акромегалоидные черты отмечались у больного на протяжении многих лет.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с б о л е з н ь ю П е д ж е т а, при которой отсутствуют характерные для акромегалии изменения черепа и мягких тканей, отмечаются утолщение и деформация проксимального отдела трубчатых костей, а также с г и п е р т р о ф и ч е с к о й о с т е о а р т р о п а т и е й (пахидермопериостоз), которая протекает с явлениями периостальной пролиферации костей, утолщением кожи и некоторым увеличением носа, ушей, кистей, стоп, и, наконец, с л е п р о й, для которой характерны изменения лица (львиноподобное лицо). Иногда приходится дифференцировать заболевание от нетипично протекающей микседемы, синдрома Марфана и парциальной акромегалии.

Аденома гипофиза при акромегалии может быть проявлением м н о ж е с т в е н н о г о э н д о к р и н н о г о а д е н о м а т о з а (МЭА I типа), для которого характерно наличие аденомы околощитовидных желез, панкреатических островков и коры надпочечников, а иногда и опухоли легких. В этих случаях присоединяются признаки, отражающие нарушение функции других желез: гиперкальциурия, мочекаменная болезнь и др.

Что касается гигантизма, то дифференциальную диагностику необходимо проводить с е в н у х о и д и з м о м, при котором высокий рост сочетается с недоразвитием половых органов и вторичных половых признаков. Выражена диспропорциональность телосложения за счет непомерно длинных конечностей. Мышечная система развита слабо, а трубчатые кости тонкие.

Для к о н с т и т у ц и о н а л ь н о - н а с л е д с т в е н н о г о в ы с о к о г о р о с т а характерно наличие высокого роста у ро-

дителей при отсутствии у них рентгенологически обнаруживаемых и обменных нарушений, характерных для акромегалии и гигантизма.

Кроме того, необходимо проводить дифференциальную диагностику с так называемым церебральным гигантизмом, который может наследоваться аутосомно-рецессивно. Некоторые клинические признаки этого заболевания имеются при рождении: долихоцефалия, высокое небо, прогнатизм, мышечная гипотония, различные аномалии скелета. Содержание СТГ в сыворотке крови не отличается от нормы. Встречается и другой тип «церебрального гигантизма», для которого характерны макрокрания, большие кисти и стопы, признаки дисфункции мозга, умственная отсталость. Секреция СТГ также не изменена. Значительно реже встречается синдром Беквича-Видемана, который, кроме гигантизма, характеризуется экзофтальмом, макроглоссией, висцеромегалией. Иногда заболевание сопровождается гипогликемиями вследствие гиперинсулинизма. Секреция СТГ не нарушена. Не исключено, что развитие «церебральных форм гигантизма» связано с нарушением суточного ритма СТГ, а возможно, и участием в патологическом процессе еще неидентифицированных пептидов, обладающих эффектами соматомедина и соматотропина.

Иногда гигантизм является следствием повышенного синтеза соматомединов.

Лечение. Лечебные мероприятия при акромегалии направлены на устранение повышенной секреции СТГ гипофизом. Это достигается с помощью оперативного удаления гипофиза, облучения межуточно-гипофизарной области, имплантации в гипофиз радиоактивного иттрия, золота или иридия, криогенного разрушения гипофиза, стереотаксической высокочастотной электрокоагуляции и медикаментозной терапии.

Хирургическое лечение акромегалии проводится лишь в тех случаях, когда к операции имеются следующие показания: нарушения со стороны зрения и неврологические расстройства, сильные головные боли и дальнейшее прогрессирование заболевания, не купируемое иными лечебными мероприятиями.

Наиболее распространенным методом консервативного лечения акромегалии является облучение гипофиза. Эозинофильные опухоли гипофиза более чувствительны к рентгенотерапии по сравнению с хромофобными опухолями и краниофарингиомой. Для этих целей применяют рентгенотерапию и телегамматерапию, которая имеет преимущества по сравнению с рентгенотерапией. Общая доза облучения на гипофиз на курс должна быть не более 5000 рад. Во время облучения могут появиться признаки отека мозга. В этих случаях необходимо несколько снизить разовую дозу облучения и назначить дегидратационную терапию. Облучение, как правило, проводят с 4 полей.

Е. И. Маровой и соавт. (1982) для облучения гипофиза используются высокоэнергетические протоны и тяжелые α-частицы,

которые высвобождают энергию в области аденомы гипофиза и не оказывают повреждающего влияния на другие ткани (кожа, кости черепа, мозговая ткань).

Следует отметить, что повышенная секреция СТГ остается у некоторых больных даже после облучения в дозе 7000 рад, в связи с чем надо применять и другие методы: хирургическую гипофизэктомию, имплантацию изотопов или криогипофизэктомию.

Разработка стереотаксических методов позволила осуществлять имплантацию радиоактивного золота, иттрия или иридия в гипофиз, используя трансэтмоидальный, трансназальный или трансфронтальный доступ. Чаще для этих целей применяется радиоактивный иттрий. Количество введенного иттрия зависит от размера опухоли, при этом надо учитывать, что зона некроза вокруг гранулы иттрия составляет до 1 см. Как правило, при этом поражаются не только эозинофильные, но и другие клетки гипофиза. Данный метод не нашел широкого распространения в связи с частыми осложнениями (менингиты, гипофизарные абсцессы, постоянное истечение ликвора, повреждения зрительного нерва).

Криогипофизэктомия осуществляется жидким азотом, который имеет температуру —180 °C, что позволяет полностью разрушать гипофиз. Побочные явления вмешательства (несахарный диабет, нарушения зрения) носят переходный характер.

Для лечения гигантизма также применяются перечисленные выше методы.

Медикаментозная терапия. В начальных стадиях заболевания и при торпидном его течении применяют препараты, которые являются антагонистами по отношению к действию СТГ на периферии (эстрогены), или препараты, которые незначительно угнетают секрецию СТГ (прогестерон, медроксипрогестерон-ацетат, хлорпромазин). Более выраженное ингибирующее действие на высвобождение СТГ аденомой гипофиза оказывают агонисты дофамина (l-дофа) и в большей степени бромокриптин (парлодел) в суточной дозе 2,5—25 мг. Так как после отмены парлодела отмечается вновь повышение уровня СТГ в крови, лечение необходимо сочетать с хирургическим вмешательством или одним из видов лучевой терапии.

Инфузия соматостатина снижает уровень СТГ до нормальных цифр. Однако в связи с непродолжительностью действия (период полураспада около 4 мин) после окончания инфузии соматостатина уже через несколько часов секреция СТГ восстанавливается до уровня, наблюдаемого до лечебной процедуры. В настоящее время проводятся исследования в области синтеза аналогов соматостатина, которые оказывали бы ингибирующее влияние только на СТГ и имели бы продолжительный период действия.

Прогноз. Успешная терапия заболевания, как правило, приводит к стабилизации процесса, и больные в течение многих лет сохраняют трудоспособность. В некоторых случаях ремиссия болезни наступает спонтанно вследствие кровоизлияния в гипофиз с после-

дующим развитием синдрома «пустого турецкого седла» — состояния, при котором ткань гипофиза лишь частично заполняет объем турецкого седла, тогда как остальное пространство гипофизарной ямки занято спинномозговой жидкостью. Указанный синдром может развиться не только после кровоизлияния в гипофиз, но и после нейрохирургических вмешательств, облучения аденом гипофиза или после длительного лечения дофаминовыми агонистами (парлодел, лизурид и др.).

При прогрессирующем росте опухоли гипофиза наблюдаются симптомы сдавления зрительных нервов, сужение полей зрения вплоть до полной слепоты. Такие больные должны быть направлены к нейрохирургу для оперативного лечения. Причиной смерти больных акромегалией являются сердечно-сосудистые заболевания и болезни легких.

Течение заболевания у больных, страдающих гигантизмом, так же как и при акромегалии, зависит от эффективности проводимого лечения. Своевременное лечение приводит к стабилизации процесса. В некоторых случаях смерть может наступить от кровоизлияния в растущую аденому гипофиза или вследствие развития недостаточности аденогипофиза — пангипопитуитаризма. Сниженная сопротивляемость организма может быть причиной смерти от острых воспалительных заболеваний.

Гипофизарный нанизм

Гипофизарный нанизм (гипофизарная наносомия, гипофизарная микросомия, гипофизарная карликовость) — заболевание, развитие которого связано со снижением секреции СТГ передней долей гипофиза первичного или вторичного характера. Карликовым считается рост у мужчин ниже 130 см и у женщин менее 120 см. Частота заболевания составляет 1:30 000 населения.

Несомненно, что изолированная недостаточность секреции СТГ связана не только с поражением гипофиза, но и с патологией гипоталамуса, которая сопровождается недостаточностью или отсутствием секреции соматолиберина. Однако в настоящее время эту патологию невозможно дифференцировать от патологии передней доли гипофиза (отсутствие соматотрофов, а возможно, и отсутствие у них рецепторов к соматолиберину). Идентификация и синтез соматолиберина, осуществленные совсем недавно (см. главу II), позволят в будущем проводить дифференциальную диагностику изолированной недостаточности секреции СТГ.

Этиология и патогенез. У большинства больных не удается выявить непосредственную причину нарушения секреции СТГ. В отдельных случаях этиологическими факторами спорадического или приобретенного нанизма являются органические поражения гипоталамо-гипофизарной области (травма, кровоизлияния, менингиты, глиомы, краниофарингиомы, менингиомы, ангиомы, сосудистые аневризмы, туберкулез, сифилис и др.).

Идиопатический гипофизарный нанизм может быть следствием

изолированной недостаточности секреции соматолиберина — уменьшения количества пептидергических клеток, секретирующих соматолиберин, или недостаточности функции нейротрансмиттерной системы, осуществляющей регуляцию его секреции и высвобождения. Недостаточность секреции СТГ, вызванная указанными нарушениями гипоталамической области, ведет и к недостаточному синтезу в печени соматомединов.

Кроме того, одной из причин нанизма может быть отсутствие или снижение чувствительности периферических тканей к действию СТГ при нормальном уровне соматомединов.

Однако более чем у половины больных заболевание является генетически обусловленным. В настоящее время различают следующие генетические формы гипофизарного нанизма и недостаточности секреции СТГ: 1) врожденное отсутствие гипофиза, которое наследуется как аутосомно-рецессивный признак; 2) семейный пангипопитуитаризм I типа, который наследуется как аутосомно-рецессивный признак, и семейный пангипопитуитаризм II типа — рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой; 3) изолированная недостаточность СТГ I типа, которая наследуется как аутосомно-рецессивный признак, и изолированная недостаточность СТГ II типа, наследуемая как аутосомно-доминантный признак; 4) нанизм, описанный Ларон и наследуемый как аутосомно-рецессивный признак.

Недостаточность секреции СТГ у плода не ведет к задержке роста; длина и масса тела такого плода при рождении не отличаются от таковых у здорового новорожденного. Полагают, что рост плода в матке мало зависит от гормональных воздействий, однако высказывается предположение, что на рост плода в матке могут оказывать стимулирующее действие гормоны матери, в частности плацентарные.

Наследственный пангипопитуитаризм часто проявляется не только недостаточностью секреции СТГ, но и нарушением функции одного или нескольких тропных гормонов гипофиза: гонадотропного, тиротропного и адренокортикотропного.

Первый тип наследственной изолированной недостаточности секреции СТГ встречается чаще и, как правило, сочетается с инсулиновой недостаточностью и продолжительной гипогликемией, наблюдаемой у больных после парентерального введения инсулина. Кожа у больных этой группы морщиниста, они чувствительны к экзогенному гормону роста и хорошо реагируют на терапию СТГ человека. Второй тип изолированной недостаточности секреции СТГ характеризуется повышенным содержанием инсулина в сыворотке крови. Эти больные плохо реагируют на терапию СТГ. Кожа у них почти не отличается от кожи здорового человека.

Нанизм, описанный З. Ларон (1966), характеризуется повышенным уровнем иммунореактивного гормона роста в сыворотке крови и низким содержанием соматомединов. У больных в большинстве случаев отмечается резистентность к вводимому гормону роста. В настоящее время установлено, что это наследственное

заболевание связано с недостаточностью или отсутствием рецепторов к гормону роста в печени, вследствие чего экзогенное введение СТГ этим больным не восстанавливает нормальный синтез соматомединов. С другой стороны, при этом заболевании выявляется недостаточное количество рецепторов к соматомединам в периферических тканях-мишенях.

Нарушение секреции тропных гормонов при нанизме приводит к морфологическим изменениям в половых железах, коре надпочечников и щитовидной железе с нарушением их функциональной активности.

Клиническая картина. Выше указывалось, что при рождении больные, страдающие гипофизарным нанизмом, по росту и массе тела не отличаются от здоровых детей. Как правило, заболевание диагностируется у детей 2—3 лет, когда больные начинают отставать в росте от своих сверстников. О возможности гипофизарного нанизма речь может идти в том случае, если задержка роста составляет не менее 25—30 % от среднего роста, свойственного данной возрастной группе того же типа.

Кожа больных, страдающих гипофизарным нанизмом, нежная, тонкая. Подкожный жировой слой развит недостаточно. Отмечается слабое развитие мышечной системы. Сохранены нормальные пропорции тела. Характерны для данного заболевания задержка дифференцировки и окостенения скелета, нарушение развития и смены зубов. Выявляется несоответствие между костным (рентгенологическим) и паспортным возрастом. Кости при гипофизарном нанизме тонкие, их кортикальный слой истончен, нередко наблюдаются структурная перестройка кости, дегенеративные изменения хрящей и суставов и субхондральных отделов эпифизов костей. Скелет и внутренние органы малых размеров (спланхномикрия) и пропорциональны росту больных.

При гипофизарном нанизме выявляется склонность к артериальной гипотонии со снижением как систолического, так и диастолического давления. На ЭКГ — низкий вольтаж зубцов, особенно при наличии гипотироза, иногда синусовая брадикардия.

Наружные и внутренние половые органы недоразвиты. У мужчин иногда обнаруживается крипторхизм. Как правило, гипофизарные карлики бесплодны.

Умственное развитие больных, страдающих гипофизарным нанизмом, нормальное, у них хорошая память, однако отмечается ювенильность психики со своеобразным эмоциональным инфантилизмом. У больных с удовлетворительным половым развитием эти явления выражены меньше.

При наличии опухоли гипофиза выявляются сужение полей зрения и застойные явления на глазном дне.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Для подтверждения диагноза необходимо как определение базального уровня СТГ в сыворотке крови, так и изучение его секреции в ответ на различные стимуляторы. При определении исходного уровня СТГ в сыворотке крови выявляется статистически достоверное снижение его кон-

центрации у больных, страдающих гипофизарным нанизмом (1,34±±0,29 нг/мл при норме 3,82±0,2 нг/мл).

У больных гипофизарным нанизмом отмечается снижение секреции СТГ в ответ на инсулиновую гипогликемию. Инсулин вводят внутривенно из расчета 0,075—0,1 ЕД на 1 кг массы тела с последующим определением уровня СТГ каждые полчаса в течение 2—3 ч. При адекватной гипогликемии (содержание сахара в крови ниже 2,2 ммоль/л, или 40 мг/100 мл), сопровождающейся слабой потливостью, у здоровых детей наблюдается подъем уровня СТГ в сыворотке крови выше 35—40 нг/мл, в то время как у больных гипофизарным нанизмом концентрация СТГ не поднимается выше 5 нг/мг. В случае, если после введения инсулина развивается глубокая гипогликемия, для купирования ее вводят глюкозу и гидрокортизон.

Для окончательного заключения о недостаточности секреции СТГ необходимо подтвердить отсутствие или снижение его секреции в ответ на введение аргинина и глюкагона. Для проведения пробы применяется 10 % раствор L-аргинина монохлорида, который вводят внутривенно в течение 30 мин. Взрослому вводится доза из расчета 30 г сухого порошка, а ребенку или больному, страдающему гипофизарным нанизмом, доза аргинина монохлорида определяется из расчета 0,5 г на 1 кг массы тела. Через 60—90 мин после введения аргинина наблюдается максимальное повышение уровня СТГ. Глюкагон в дозе 1 мг вводят подкожно и через 2—3 ч отмечают пик повышения уровня СТГ.

Увеличение содержания СТГ в сыворотке крови выше 20 нг/мл в ответ на стимуляцию его секреции свидетельствует об отсутствии у данного больного недостаточности секреции гормона роста.

Выше указывалось, что при гипофизарном нанизме, как правило, наблюдается также снижение секреции гонадотропного, тиреотропного и адренокортикотропного гормонов.

Гипофизарный нанизм следует дифференцировать от задержки и нарушений роста, вызванных различными причинами: 1) семейный низкий рост; 2) конституционально замедленный рост с задержкой полового созревания или без нее; 3) хромосомные болезни (синдром трисомии, агенезия и дисгенезия гонад, синдром Шерешевского — Тернера; 4) нарушения формирования костей (хондродистрофия, эпифизарная и метафизарная дисплазия, заболевания позвоночника, псевдогипопаратиреоидизм и псевдопсевдогипопаратиреоидизм); 5) примордиальный нанизм; 6) эндокринные нарушения (первичный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, синдром Мориака — тяжелый инсулинодефицитный диабет детского возраста; болезнь Иценко — Кушинга детского возраста, опухоли коры надпочечников, медикаментозный гиперкортицизм, заболевания, характеризующиеся избыточным образованием эстрогенов или андрогенов и ранним закрытием зон роста).

Задержка роста наблюдается при заболеваниях печени (уменьшается количество клеток, секретирующих соматомеди-

ны; уровень их в сыворотке крови снижен, а СТГ — повышен) и **почек** (азотемия блокирует механизм синтеза соматомединов в печени), при **недостаточном белковом питании** (низкий уровень соматомединов и высокий — СТГ в сыворотке крови; при возобновлении нормального питания эти взаимоотношения нормализуются).

Нередко встречается функциональная недостаточность СТГ (**психосоциальный нанизм**), когда задерживается рост ребенка при изменении условий жизни (помещение в детский дом, интернат и т. п.). При возвращении ребенка в домашнюю обстановку восстанавливается секреция СТГ и наблюдается «скачок» роста. Описаны случаи психосоциального нанизма в многодетных семьях, когда ребенку не уделяется должного внимания, а также отсутствует регулярное полноценное питание.

Развитие заболевания связывают с нарушением нейротрансмиттерной функции гипоталамуса, но и не исключается значение избыточной секреции соматостатина. Дифференциально-диагностические признаки некоторых видов низкорослости приведены в табл. 1.

Лечение. При гипофизарном нанизме направлено на увеличение роста больных (анаболические стероиды и гормон роста человека) и коррекцию недостаточности секреции других тропных гормонов гипофиза. Необходимо назначение комплексной общеукрепляющей терапии, включающей полноценное питание с нормальным содержанием белков животного происхождения, овощей, фруктов. Показаны витамины, препараты кальция и фосфора. Следует обеспечить больным труд и учебу в соответствии с их физическим развитием, а также полноценный отдых.

Таблица 1 **Дифференциально-диагностические данные при различных видах низкорослости**

Вид низкорослости	Повторяемость в семье	Длина и масса тела при рождении	Время появления задержки развития	СТГ в крови	Половое развитие	T_4 в крови	Прорезывание зубов
Гипофизарный нанизм	+	Норма	С 2—7 лет	Снижен	Инфантилизм	Часто снижен	Запоздалое
Примордиальный нанизм	+	Резко снижены	С рождения	Норма	Норма	Норма	Норма
Дисгенезия гонад	—	Часто снижены	Чаще с рождения	»	Инфантилизм	»	»
Первичный врожденный гипотироз	+	Норма	С рождения	Снижен	Задержка	Снижен	Задержка
Семейная низкорослость	+	»	Постепенная задержка	Норма	Норма	Норма	»

Перед назначением лечения гормоном роста и анаболическими стероидами проводится изучение секреции СТГ с использованием инсулинотолерантного теста и введения аргинина. Кроме того, необходима рентгенография черепа, области нижней трети бедра и верхней трети голени и кисти для последующего контроля за состоянием зон роста.

Лечение гормоном роста человека проводят в течение 1—$1^1/_2$ лет. Н. А. Зарубина (1975) рекомендует вводить СТГ по 2—4 мг 3 раза в неделю внутримышечно. Л. Лашас и Д. Лашене (1981) считают целесообразным внутримышечные инъекции СТГ человека по 4 мг 2 или 3 раза в неделю в течение 1—3 мес с перерывами или 5—10 мг 2 раза в неделю. Под влиянием вводимого гормона роста происходит задержка в организме азота, фосфора, натрия, калия и хлоридов. Экскреция кальция с мочой увеличивается. Содержание мочевины в сыворотке крови снижается, а уровень сахара крови натощак повышается.

При длительном введении СТГ в связи с появлением антител к экзогенному гормону роста чувствительность организма к гормону снижается и больные перестают расти. Для уменьшения образования антител рекомендуется проводить лечение СТГ человека — 2 мг на 1 $м^2$ поверхности тела дважды в неделю или применять прерывистую терапию — 4 курса в год, причем назначение небольших количеств СТГ более эффективно и его действие на анаболические процессы в организме выражено сильнее.

Л. Лашас и Д. Лашене (1981) при лечении 73 больных, страдающих гипоталамо-гипофизарным нанизмом, СТГ по 4 ЕД 2 или 3 раза в неделю внутримышечно интермиттирующими курсами (1—6 мес лечения с перерывом 1—3 мес) в течение 3—35 мес (не считая перерыва) наблюдали увеличение роста за первый год на 8,28 ± 0,32 см, за 24 мес — на 15 ± 0,6 см. Лечение СТГ проводится до тех пор, пока рост больного не достигнет 151 см и более.

При лечении гипофизарного нанизма широко применяются анаболические стероиды. Лечебные дозы анаболических стероидов повышают концентрацию СТГ в сыворотке крови больных гипофизарным нанизмом. Было высказано предположение, что в механизме ростового действия анаболических стероидов принимает участие эндогенный СТГ, секреция которого усиливается под влиянием лечения (М. И. Балаболкин, Н. А. Зарубина).

Наиболее широко применяются следующие анаболические стероиды: метиландростендиол из расчета 1—1,5 мг/кг в сутки сублингвально, неробол — 0,1—0,15 мг/кг в сутки внутрь. Лечение проводят курсами в течение 2—3 мес с перерывами между ними 2—4 нед. Следует отметить, что наибольшая интенсивность роста наблюдается в течение первых $1^1/_2$ лет лечения. Применяются также препараты пролонгированного действия. При отсутствии осложнений лечение анаболическими стероидами проводят до тех пор, пока наблюдается их ростовой эффект, т. е. до 16—18 лет, а иногда и до более позднего возраста.

В процессе лечения необходимы повторные рентгенограммы скелета для контроля за состоянием дифференцировки костей и зон роста. Установлено, что наряду с увеличением линейного роста под влиянием проводимого лечения наблюдается прогрессирование созревания скелета. Так, по данным В. П. Гришиной (1981), у больных, получавших СТГ, ускорение костного возраста произошло на 6 мес — 1 год за 6—8 мес наблюдения. В то же время более ускоренное костное созревание было выявлено в группе больных, леченных анаболическими стероидами или СТГ вместе с гонадотропином, тиреоидином или анаболическими препаратами, в среднем на 1—3 года за 6 мес с индивидуальными колебаниями от 1 года до 4 лет за 6—8 мес лечения.

Успешный синтез соматолиберина позволил применять его для лечения гипофизарной карликовости. К. Танако и др. (1984) в ответ на введение соматолиберина у 11 из 24 больных с недостаточностью секреции СТГ выявили повышение его уровня выше 5 нг/мл, что указывало на гипоталамическую природу заболевания. Применение соматолиберина с лечебной целью у этой группы больных показало его более высокую эффективность по сравнению с гормоном роста. Увеличение роста при использовании соматолиберина было достоверно выше, чем при лечении в течение того же периода экзогенным СТГ.

Анаболические стероиды обладают незначительным андрогенным эффектом, и при длительном их применении у девочек могут наблюдаться признаки вирилизации, которые быстро проходят после отмены препаратов.

При наличии явлений гипотироза обязательным компонентом терапии должно быть применение тироидных гормонов (трийодтиронин, тироксин, тиреокомб, тиреоидин). Дозы препарата подбирают индивидуально, постепенно повышая их до получения эутиреоидного состояния и нормального уровня T_3 и T_4 и белково-связанного йода в сыворотке крови.

В связи с тем что половые гормоны и гонадотропины ускоряют дифференцировку скелета и окостенение эпифизарных хрящей с остановкой роста, их применение можно рекомендовать при достижении пубертатного возраста (17—18 лет) и отсутствии эффекта от применения анаболических стероидов.

Мальчикам назначают хорионический гонадотропин в дозе 1000—1500 ЕД 2—3 раза в неделю в течение 3 мес с последующим перерывом на 8—9 мес. При этом происходят стимуляция интерстициальных эндокриноцитов (гландулоцит яичка, клетки Лейдига) и увеличение секреции андрогенов. При неполном эффекте от применения хорионического гонадотропина назначают метилтестостерон в дозе 5 мг в день сублингвально.

Девочкам в возрасте старше 16 лет начинают циклами лечение эстрогенами и препаратами гестагенного действия. В течение первых 16—20 дней каждого месяца применяют эстрогены (синэстрол по 0,001 г или микрофоллин по 20 мкг в день), а во второй фазе цикла — хорионический гонадотропин в дозе 1000—1500 ЕД

3—5 раз в неделю, или прегнин по 10 мг 3 раза в день под язык, или прогестерон по 1 мл 0,5—1 % раствора 1 раз в сутки.

После закрытия зон роста больным гипогонадизмом рекомендуются половые гормоны в терапевтических дозах. Больным мужского пола назначают препараты тестостерона пролонгированного действия: сустанон 250 по 1 ампуле 1 раз в 3—4 нед, тестостерона пропионат по 50 мг 2—3 раза в неделю, тестенат (100 мг 1 раз в 7—10 дней).

Больным женского пола проводят циклическую терапию половыми гормонами, как указано выше, но при этом увеличивают дозу эстрогенов: синэстрола 2 мг в день, этинилэстрадиола (микрофоллина) по 50—100 мкг в день или 1 мл 0,1 % раствора эстрадиола дипропионата через 2—3 дня внутримышечно. При такой терапии у больных как мужского, так и женского пола появляются вторичные половые признаки. Эта терапия проводится длительно в течение многих лет, а у женщин — вплоть до наступления климакса.

Необходимо подчеркнуть, что при лечении СТГ следует избегать применения кортикостероидов, так как они почти полностью ликвидируют ростовое действие СТГ. Только при резко выраженной гипогликемии необходимо назначить небольшие дозы кортикостероидов.

Следует отметить, что эффект от СТГ отсутствует в случае применения этого гормона для лечения больных, страдающих синдромом Шерешевского — Тернера, а также при конституциональной низкорослости, рахите, резистентном к витамину D, дисплазии метафизов, уремии, ахондроплазии, нейрофиброматозе.

Прогноз. Зависит от этиологии заболевания.

Лечение больных гипофизарным нанизмом длительное и должно проводиться с учетом их физического состояния и психики. Как правило, на фоне увеличения роста и развития организма под влиянием комплексной терапии изменяется и психическое состояние больных. Лечащий врач должен помочь своим пациентам в выборе профессии, учитывая, что, несмотря на замедление физического развития, интеллект, как правило, сохранен.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

Пролактин человека представляет собой единичную полипептидную цепь, состоящую из 198 аминокислотных остатков (мол. м. около 22 000). Установлено, что в гипофизе содержится от 100 до 800 мкг пролактина (в среднем 100—200 мкг, т. е. почти в 100 раз меньше, чем СТГ). При беременности содержание пролактина в гипофизе увеличивается. СТГ, пролактин и хорионический соматомаммотропин имеют большую степень гомологии. Это позволяет утверждать, что в процессе эволюции они произошли от простого прогениторного гормона.

Содержание пролактина в сыворотке крови женщин составляет 10—12 (до 20) нг/мл, у мужчин — несколько ниже. В период сна

секреция пролактина увеличивается (рис. 7). Период полураспада около 20—30 мин.

Биологическое действие пролактина многообразно. У низших животных пролактин принимает активное участие в поддержании осмотического равновесия в организме. Имеются данные, что у человека пролактин тоже играет важную роль в этом процессе, предупреждая избыточную потерю натрия и воды почками, т. е. является синергистом других гормонов, ответственных за поддержание водно-электролитного обмена в организме.

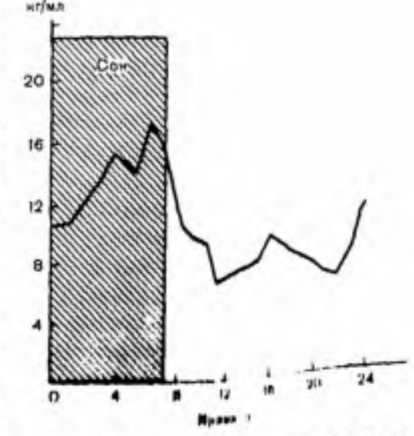


Рис. 7. Суточный ритм секреции пролактина.

Как и СТГ, пролактин стимулирует анаболические процессы в организме, а у низших животных участвует в процессах роста и метаморфоза. Одним из основных свойств пролактина является его влияние на развитие молочных желез и лактацию. Вместе с эстрогенами яичника пролактин способствует росту молочных желез, и в период беременности уровень его в сыворотке крови значительно повышен. В настоящее время установлено, что на рост и развитие молочных желез в период беременности большее влияние (даже большее, чем пролактин) также оказывает хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген). Пролактин стимулирует образование молока в молочных железах, усиливая синтез белков молока и других компонентов. Акт сосания уже через несколько минут приводит к повышению концентрации пролактина в сыворотке крови и снижению его содержания в гипофизе. Для полноценной лактации необходимо присутствие эстрогенов, прогестинов, кортикостероидов и инсулина.

Пролактин является также лютеотропным гормоном, т. е. поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона. Однако роль пролактина в поддерживании функции желтого тела еще полностью не ясна. Некоторые исследователи считают, что значение пролактина для поддержания активности желтого тела состоит в том, что он обеспечивает достаточный уровень пула эфиров холестерина и предупреждает индукцию ферментов, которые принимают участие в катаболизме холестерина.

У некоторых животных (крысы) пролактин оказывает как лютеотропное влияние, так и спустя определенное время лютеолитическое действие (способствует разрушению и обратному развитию желтого тела).

В период беременности секреция пролактина у женщин увели-

чивается, и к концу ее уровень пролактина в сыворотке крови достигает 150—200 нг/мл. Пролактин в период беременности секретируется также плацентой, и его концентрация в амниотической жидкости достигает высоких цифр. После родов уровень пролактина в сыворотке крови снижается и в течение нескольких месяцев достигает нормальных цифр.

Регуляция секреции пролактина осуществляется гипоталамусом посредством пролактостатина или дофамина (см. «Гормоны гипоталамуса»), а стимуляция секреции — пролактолиберином, серотонинергическим механизмом и тиролиберином.

В физиологических условиях стимуляция высвобождения пролактина наблюдается во время сна, стресса, физической нагрузки, акта сосания, в период беременности. Наблюдаемое во время сна повышение содержания пролактина в сыворотке крови не связано со стадиями сна.

Стимулируют секрецию пролактина также эстрогены, пероральные контрацептивы, гипогликемия, дофаминовые антагонисты (фенотиазины, метоклопрамид), серотонинергические агонисты (5-гидрокситриптофан), адренергические ингибиторы (резерпин, α-метилдофа), опиаты (аналоги энкефалина, морфин). Циметидин, блокатор гистаминовых H_2-рецепторов, так же как и гистамин, стимулирует высвобождение пролактина из гипофиза.

Секреция пролактина угнетается дофаминергическими агонистами (l-дофа, апоморфин, дофамин, бромокриптин), серотониновыми антагонистами (метизергид). Водная нагрузка снижает уровень пролактина в сыворотке крови на 50 % и более и в отсутствие дофаминовых агонистов (l-дофа, парлодел) может использоваться в дифференциальной диагностике гиперпролактинемии.

Таким образом, действие пролактина в организме многообразно и некоторые его эффекты сходны с влиянием СТГ. Хотя в некоторых тканях пролактин и СТГ оказывают одинаковый эффект (влияние на синтез белка и др.), рецепторы СТГ в этих тканях отличаются от рецепторов, связывающих пролактин. Рецепторы к пролактину выявляются не только в молочной железе, но и в других тканях организма.

Синдром гиперпролактинемии

В эту группу включаются заболевания или патологические состояния, для которых характерно выделение молока из молочных желез вне связи с беременностью. В литературе описаны три синдрома, для которых общими признаками являются галакторея и аменорея: синдром Чиарри — Фроммеля, Аргонза — дель Кастильо и Форбс — Олбрайта. В 1885 г. Чиарри, а через несколько лет Фроммель описали синдром галактореи и аменореи, который развивался в послеродовом периоде. Наряду с этими признаками у больных выявляется гипосекреция гонадотропинов и эстрогенов. Аргонз и дель Кастильо в 1953 г. описали аналогичный синдром, развитие которого не было связано с родами. Год спустя Форбс и Олбрайт сообщили о больных, страдающих спонтанной

лактацией и аменореей, у которых при обследовании было выявлено снижение экскреции гонадотропинов и у половины женщин обнаружена опухоль гипофиза.

С помощью радиоиммунологических методов определения пролактина в сыворотке крови человека установлено, что причиной заболевания во всех описанных случаях является повышенная секреция пролактина.

Этиология и патогенез. Причины, приводящие к гиперсекреции пролактина — гиперпролактинемии, разнообразны и в зависимости от механизма их можно разделить на следующие группы.

I. Заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса
   а) инфекции (менингит, энцефалит и др.);
   б) гранулематозные и инфильтративные процессы (саркоидоз, гистиоцитоз и др.);
   в) опухоли (глиома, менингиома, краниофарингиома и др.);
   г) травмы (разрыв ножки мозга, кровоизлияние в гипоталамус, блокада портальных сосудов);
   д) метаболические нарушения (цирроз печени, хроническая почечная недостаточность).

II. Поражение гипофиза:
   а) пролактиновая аденома (пролактинома);
   б) смешанная соматотропно-пролактиновая аденома.

III. Эндокринные нарушения:
   а) избыток эстрогенов (беременность, прием противозачаточных средств, прием эстрогенов с лечебной целью);
   б) гипотиреоз.

IV. Фармакологическое нарушение дофаминергической иннервации:
   а) дофаминовые антагонисты (фенотиазины, метоклопрамид);
   б) адренергические ингибиторы (резерпин, α-метилдофа, альдомет);
   в) серотонинергические агонисты (5-гидрокситриптофан);
   г) психотропные препараты, влияющие на метаболизм моноаминов (амитриптилин, галоперидол).

Гипофизарные опухоли — пролактиномы являются самой частой причиной галактореи и аменореи. Как правило, это сравнительно небольшие аденомы диаметром 2—3 мм, и лишь некоторые из них достигают 1—2 см. Поэтому рентгенологически выявляемые изменения турецкого седла встречаются сравнительно редко. Снижение образования пролактостатина или усиление — пролактолиберина приводит к гиперплазии пролактотрофов с последующим развитием микро-, а затем макроаденомы. Иногда гиперпролактинемия появляется при гормонально неактивных аденомах гипофиза, в случае их распространения супраселлярно, сдавления ножки гипофиза и гипоталамуса и нарушения секреции пролактостатина. У этих больных наблюдается умеренное повышение уровня пролактина в крови (от 25 до 175 нг/мл), в то время как пролактиномы сочетаются с высоким (220—1000 нг/мл) его

уровнем. Содержание пролактина в крови выше 200 нг/мл почти всегда свидетельствует о наличии опухоли гипофиза. Известны случаи, когда после лечения парлоделом секреция пролактина оставалась 175—225 нг/мл и, несмотря на отсутствие изменений со стороны турецкого седла, больным было рекомендовано хирургическое вмешательство, в результате чего нормализовалась секреция пролактина.

Повышение секреции пролактина с клиникой галактореи и аменореи наблюдается при акромегалии, сопровождающейся аденомой гипофиза, болезни Иценко — Кушинга.

Кроме опухолей гипофиза, причиной гиперпролактинемии могут быть супраселлярные опухоли (краниофарингиома, глиома), базальный туберкулезный менингит, саркоидоз, болезнь Крисчена — Хенда — Шюллера, травмы основания черепа с эмболией сосудов гипоталамической области.

Как указывалось, прием пероральных контрацептивов ведет к аменорее, которая в некоторых случаях (10—18 %) сопровождается галактореей. У 2,8 % таких больных менструальный цикл не восстанавливался даже через 3—12 мес после окончания приема контрацептивов. Уровень пролактина у больных, получавших эстрогенные пероральные контрацептивы, находится на верхних границах нормы или несколько превосходит их. Тот факт, что терапия парлоделом нормализует секрецию пролактина и восстанавливает менструальный цикл у больных, свидетельствует об изменении секреции пролактостатина (дофамина) в период приема пероральных контрацептивов.

Некоторые психотропные препараты, снижая концентрацию биогенных аминов в гипоталамусе, увеличивают секрецию пролактина. Через 2—3 нед после их отмены секреция пролактина нормализуется.

Раздражение соска молочной железы, herpes zoster или ожог в области IV—VI межреберных нервов ведет к стимуляции секреции пролактина.

При первичном гипотирозе вследствие низкого содержания тиреоидных гормонов в крови происходит повышение секреции тиролиберина, который усиливает образование и высвобождение не только ТТГ, но и пролактина. Адекватная заместительная терапия гипотироза тироидными гормонами нормализует секрецию пролактина и ликвидирует лактацию.

В литературе описаны больные, страдавшие недостаточностью надпочечников, у которых наблюдалась галакторея. В сыворотке крови этих больных определялось повышенное содержание пролактина. Заместительная терапия глюкокортикоидами приводила к нормализации уровня пролактина и прекращению галактореи.

Клиническая картина. У больных с гиперпролактинемией единственным симптомом заболевания может быть только галакторея или в сочетании с аменореей. Степень лактации также различна: от выделения нескольких капель лишь при надавливании на молочную железу до спонтанной лактореи. В некоторых случаях един-

ственным симптомом гиперпролактинемии является аменорея, которая связана с недостаточностью овуляции или неадекватной продукцией прогестерона желтым телом. У больных с гиперпролактинемией может выявляться «нечистота кожных покровов», акне, гирсутизм, так как избыточная секреция пролактина может вести к повышенной секреции андрогенов надпочечниками.

У мужчин гиперпролактинемия проявляется импотенцией. В некоторых случаях она сопровождается гинекомастией и некоторым уменьшением и размягчением яичек.

Часто таким больным ставят диагноз «психогенная импотенция», поэтому у всех этих больных необходимо провести исследование пролактина в сыворотке крови.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Высокое содержание пролактина в сыворотке крови свидетельствует, что причиной аменореи и галактореи является пролактинемия. Для обнаружения опухолей гипоталамо-гипофизарной области применяются рентгенография, компьютерная томография. Опухоли этой области наряду с гиперсекрецией пролактина сопровождаются снижением секреции других тропных гормонов гипофиза и признаками гипопитуитаризма. При длительно протекающем первичном гипотирозе галакторея и аменорея могут сочетаться с возникновением аденомы гипофиза.

При дифференциальной диагностике следует исключить наличие других причин (см. ранее), приводящих к гиперпролактинемии. Необходимо помнить, что при заболеваниях печени и у 65 % больных с хронической почечной недостаточностью, которым периодически проводится гемодиализ, в связи со снижением обменного клиренса пролактина наблюдается гиперпролактинемия.

Лечение. Терапия зависит от причины, вызвавшей гиперпролактинемию. Если она связана с приемом лекарственных средств, перечисленных ранее, дальнейшее лечение этими препаратами должно быть прервано. Через 4—5 нед после их отмены восстанавливается нарушенный менструальный цикл и прекращается галакторея. Если этого не происходит, назначают дофаминовые агонисты: леводопа (допар) по 0,5 г 5—6 раз в сутки, парлодел по 2,5 мг 2—3 раза в сутки, лизурид — 0,2—1,6 мг в сутки, лерготрил — 6 мг в сутки, а также антагонист гистамина и серотонина перитол — от 6 до 10—12 мг в сутки, антагонист серотонина ципрогептадин в суточной дозе 2—30 мг. Следует отметить, что последние препараты менее эффективны, чем дофаминергические агонисты, которые действуют на гипофизарном уровне на дофаминовые рецепторы, оказывая влияние, подобное действию пролактостатина (дофамина), и угнетая секрецию пролактина.

При гиперпролактинемии, причиной которой является пролактинома, показана лекарственная (парлодел) или радиотерапия либо гипофизэктомия. Показаниями к хирургическому вмешательству служат большая, разрушающая турецкое седло опухоль, супраселлярный рост опухоли с симптомами сдавления перекреста зрительных нервов. После удаления пролактиномы уровень пролактина в сыворотке крови нормализуется уже через несколько часов, галакто-

рея прекращается в первые дни после операции и через 1—2 мес восстанавливается менструальный цикл.

Рентгенотерапия проводится в дозах, применяемых для лечения аденом гипофиза (4000—5000 рад), в сочетании с приемом парлодела или без него. Нами совместно с Э. И. Канделем у нескольких больных успешно применен для деструкции аденомы гипофиза криохирургический метод.

У больных с гиперпролактинемией, аменореей и галактореей, развитие которых связано с гипотирозом или недостаточностью яичников, заместительная терапия соответствующими гормонами приводит к нормализации секреции пролактина, ликвидации галактореи. Как правило, дополнительного назначения дофаминовых агонистов не требуется.

Благодаря новым методам исследования (компьютерная томография) при так называемой функциональной гиперпролактинемии выявляются микроаденомы, а создание инструментария и разработка техники оперативного удаления микроаденом позволили расширить показания к их хирургическому лечению.

При гиперпролактинемии у мужчин лечение проводится теми же средствами и методами, что и при галакторее и аменорее.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СЕКРЕЦИИ АКТГ

АКТГ, а также α- и ß-МСГ, γ- и ß-липотропин, α-, ß- и γ-эндорфины входят в группу пептидов, имеющих общее с АКТГ происхождение (производные проопиомеланокортина).

В лаборатории, руководимой Ю. А. Панковым, установлена структура китового АКТГ, который оказался первым кортикотропином животного происхождения, идентичным по структуре АКТГ человека. В последнее время выделены еще два пептида — кортикотропиноподобный пептид средней доли гипофиза с пока неустановленной функцией и липотропин С, фрагмент которого имеет последовательность аминокислот пептидов группы эндорфинов (эндогенные морфины), обладающих высокой аффинностью к опиатным рецепторам и оказывающих морфиноподобное обезболивающее действие. α-МСГ, ß-МСГ и кортикотропиноподобный пептид средней доли гипофиза обнаруживаются у животных, имеющих среднюю долю, которая, как известно, в гипофизе человека выявляется лишь в эмбриональном периоде. Однако во время беременности средняя доля может гипертрофироваться, и в этот период в гипофизе женщины определяется как α-МСГ, так и кортикотропиноподобный пептид средней доли.

Кортикотропиноподобный пептид средней доли гипофиза является пептидом с последовательностью аминокислот, которая соответствует фрагменту АКТГ от 18-го до 39-го аминокислотного остатка.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин). АКТГ человека представляет собой одиночную пептидную цепь, состоя-

щую из 39 аминокислотных остатков, последовательность которых такая: H_2 — Сер — Тир — Сер — Мет — Глу — Гис — Фен — Арг — Три — Гли — Лиз — Про — Вал — Гли — Лиз — Лиз — Арг — Арг — Про — Вал — Лиз — Вал — Тир — Про — Асп — Гли — Ала — Глу — Асп — Глу — Сер — Ала — Глу — Ала — Фен — Про — Лей — Глу — Фен — СООН.

Молекулярная масса АКТГ человека 4500. Установлено, что всеми биологическими свойствами АКТГ (влияет на стероидогенез, функциональная специфичность) обладает N-концевой фрагмент гормона, включающий 24 аминокислотных остатка с идентичной последовательностью аминокислот у АКТГ различных видов животных и человека.

Фрагмент гормона, содержащий аминокислотные остатки в положениях 22—39, отвечает за иммунологические свойства АКТГ. В этом участке молекулы выявляются межвидовые различия в последовательности таких аминокислот, как серин, глицин, глутаминовая кислота, наиболее постоянно в положениях 31 и 33.

При изучении влияния $АКТГ_{1-39}$ и $АКТГ_{1-24}$ на секрецию кортикостероидов было показано, что в ответ на внутривенное и внутримышечное введение этих препаратов максимальное повышение содержания 11-гидроксикортикостероидов в плазме было одинаковым. Однако продолжительность ответа коры надпочечников на $АКТГ_{1-39}$ была достоверно более длительной, чем на введение $АКТГ_{1-24}$.

Первые 14 аминокислотных остатков в молекуле АКТГ составляют активный «кор» (сердцевину) пептида, а аминокислотные остатки в положениях 15—18 обусловливают повышение аффинности АКТГ к рецепторам надпочечника.

Считается, что фрагмент АКТГ, содержащий 4—10-е аминокислотные остатки, является наиболее важным. Он обеспечивает взаимодействие гормона с рецептором и активирует аденилатциклазу с последующей стимуляцией всех реакций, контролирующих биосинтез кортикостероидов, т. е. этот фрагмент обеспечивает биологическое действие АКТГ. Остальная часть молекулы АКТГ обеспечивает сохранность и доставку информации, записанной в гептапептиде 4—10, к клеткам коры надпочечника. Фрагмент молекулы 11—21 ответствен за «узнавание» и первичное комплексирование гормона с рецептором. Считается, что этот фрагмент вместе с карбоксильным концом молекулы предохраняет молекулу АКТГ от ферментативного разрушения в период нахождения его в кровяном русле.

В отношении органа-мишени АКТГ имеет два четко выраженных действия: влияние на стероидогенез и влияние на поддержание массы надпочечника на нормальном уровне. Кортикотропин взаимодействует с плазматическим рецептором мембраны клетки надпочечника и активирует описанным выше механизмом аденилатциклазу. Происходят увеличение цАМФ и стимуляция цАМФ-зависимых протеинкиназ. Фосфорилирование ключевых ферментов и гистонов ведет к проявлению биологического действия АКТГ. Глав-

ное действие протеинкиназ направлено на стимуляцию стадии, которая лимитирует скорость образования прегненолона из холестерина, катализируемого десмолазой холестерина. Активируются протеинкиназы, контролирующие переход эфиров холестерина в холестерин и далее в прегненолон. Одновременно усиливается образование лабильного белка, участвующего в синтезе полифосфинозидов, транспортирующих холестерин внутрь митохондриальных мембран и обеспечивающих его взаимодействие с десмолазой холестерина и начало биосинтеза кортикостероидов.

При этом наблюдается не только усиление гидролиза эфиров холестерина путем активации фермента холинэстеразы, но и угнетение синтеза эфиров холестерина через ингибирование активности фермента синтетазы эфиров холестерина.

Влияние АКТГ на поддержание массы надпочечника опосредуется также через стимуляцию цАМФ-зависимых протеинкиназ, которые, осуществляя фосфорилирование белков рибосом, увеличивают синтез белка, необходимого для активирования РНК-полимеразы. Стимулируется синтез ДНК, РНК и новых белков, необходимых для образования новых клеток в надпочечниках. Этим механизмом АКТГ влияет на увеличение массы надпочечника в основном за счет сетчатой и пучковой зон. Под влиянием АКТГ происходит снижение содержания холестерина и аскорбиновой кислоты в тканях надпочечника. Если холестерин используется непосредственно для стероидогенеза, то аскорбиновая кислота, очевидно, опосредует синтез гормонов.

Наряду с прямым влиянием АКТГ на надпочечники известно и вненадпочечниковое действие кортикотропина. В жировой ткани он усиливает процессы липолиза, стимулирует поглощение аминокислот и глюкозы мышечной тканью, вызывает гипогликемию, стимулируя высвобождение инсулина из β-клеток поджелудочной железы. АКТГ влияет на процессы пигментации, заболевания, сопровождающиеся высоким содержанием АКТГ в плазме (болезнь Аддисона, синдром Нельсона), характеризуются избыточной пигментацией.

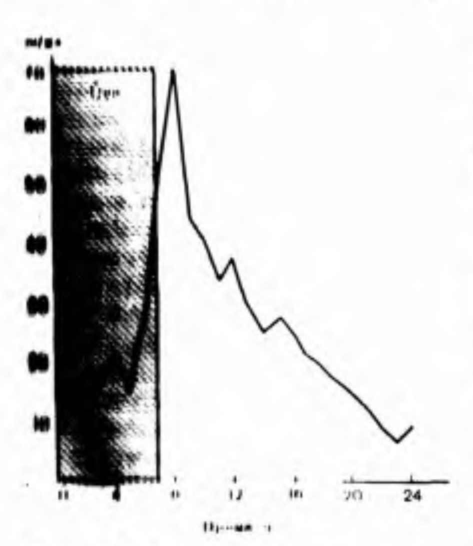


Рис. 8. Суточный ритм секреции АКТГ.

Гипофиз содержит около 0,6 мг АКТГ и 5 %, его ежедневно высвобождается в кровяное русло, что составляет 25—30 мкг/сут. Уровень АКТГ в сыворотке крови колеблется от 10 до 70—

80 пг/мл. Период полураспада при определении биологическим методом составляет 3—9 мин, при использовании радиоиммунологического метода 7—12 мин. Для секреции АКТГ характерен суточный ритм, который показан на рис. 8. Максимум снижения определяется между 18 и 23 ч, а наибольшее повышение уровня АКТГ в сыворотке крови приходится на утро (6—8 ч). Секреция АКТГ на некоторое время опережает повышение уровня кортизола в крови.

Контроль секреции АКТГ осуществляется гипоталамусом (см. «Гипоталамические гормоны»). Замыкание длинной цепи обратной связи происходит на уровне гипоталамуса, где кортизол снижает синтез кортиколиберина, и на уровне гипофиза, где снижает афинность рецепторов клеток, секретирующих кортикотропин, к кортиколиберину. Эта саморегулирующая система имеет компоненты, через которые поступают корригирующие сигналы из ЦНС (стресс, боль, возбуждение, пирогены и др.), влияющие на скорость синтеза и высвобождение кортиколиберина. Высвобождение кортикотропина по принципу «ультракороткой» цепи обратной связи угнетает дальнейшее высвобождение и синтез АКТГ.

Меланоцитостимулирующий гормон (МСГ). Вырабатывается МСГ в средней доле гипофиза, которая имеется у низших животных и млекопитающих. У человека она практически отсутствует, а клетки, характерные для средней доли гипофиза, единично представлены в дистальной части гипофиза.

Различными методами из гипофиза экстрагированы два вида гормона: α- и β-МСГ. α-МСГ представляет собой простую полипептидную цепь, включающую такую последовательность 13 аминокислотных остатков: Сер—Тир—Сер—Мет—Глу—Гис—Фен—Арг—Три—Гли—Лиз—Про—Вал, а β-МСГ — 18 аминокислот: Асп—Сер—Гли—Про—Тир—Лиз—Мет—Глу—Гис—Фен—Арг—Три—Гли—Сер—Про—Про—Лиз—Асп.

До недавнего времени считалось, что гипофиз человека продуцирует β-МСГ, состоящий из 22 аминокислот. Однако дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизма образования β-МСГ, показали, что получение β-МСГ человека было артефактом: выделенный гормон оказался фрагментом β-липотропина человека и наличие β-МСГ человека было связано с посмертными процессами аутолиза и протеолиза. У человека β-МСГ как самостоятельный гормон отсутствует (хотя не все исследователи с этим согласны), а меланоцитстимулирующим эффектом обладают два гормона: АКТГ и β-липотропин. При патологических состояниях, проявляющихся избыточной пигментацией (болезнь Иценко — Кушинга, болезнь Аддисона) и повышенным отложением меланина, всегда обнаруживается повышенное содержание в сыворотке крови как АКТГ, так и β-липотропина.

Меланоцитстимулирующие гормоны принимают участие в процессах образования и перераспределения пигмента в организме. Под влиянием МСГ изменяется активность ферментных систем в меланофорах, где из тирозина в присутствии тирозиназы образуется пигмент меланин. Дисперсные гранулы меланина агреги-

руются, давая темную окраску кожи. Этот переход меланина из дисперсного состояния в агрегатное (из геля в золь) осуществляется под влиянием внешних факторов (освещенность и др.).

Липотропины. Хорошо известно, что экстракты гипофиза оказывают жиромобилизующее и липолитическое действие. Однако в течение длительного времени все попытки выделить из гипофиза вещество, обладающее этими свойствами, оказывались безуспешными. В 1964—1966 гг. был изолирован из гипофиза овцы полипептид, обладающий указанными свойствами, названный β-липотропином и состоящий из 90 аминокислотных остатков. Исследованиями Ю. А. Панкова и др. (1972) уточнена структура свиного β-липотропина и установлено, что его молекула состоит из 91 аминокислотного остатка. Эти данные были подтверждены зарубежными исследователями. В этой же лаборатории была расшифрована последовательность аминокислот в молекуле β-липотропина крупного рогатого скота. В структуре молекулы β-липотропина аминокислотные остатки имеют последовательность, характерную для молекулы β-МСГ.

Из гипофиза животных и человека, помимо β-липотропина, выделен также γ-липотропин, который представляет собой N-концевой фрагмент β-липотропина, содержащий 1—58-й аминокислотный остаток. α-МСГ, β-МСГ, АКТГ, β- и γ-липотропин содержат общий гептапептид (КОР), который вызывает образование меланина в меланофорах. Если меланоцитстимулирующую активность α-МСГ принять за 100 %, то активность β-МСГ составляет 50 %, АКТГ — 1 %, γ-липотропина — 0,5 % и β-липотропина — 0,2 %.

Концентрация липотропинов в сыворотке крови колеблется от 10 до 35—40 пг/мл. Период полураспада β-липотропина около 20 мин. Регуляция его секреции осуществляется тем же механизмом, что и АКТГ, и обычно уровень β-липотропина в крови находится в прямой корреляции с содержанием АКТГ. Отсутствие такой корреляции наблюдается только в двух ситуациях. У больных, страдающих хронической недостаточностью почек и находящихся на гемодиализе, повышенный уровень липотропина объясняется снижением почечного клиренса, более длительным периодом жизни липотропина и меньшим ферментативным разрушением в циркуляции по сравнению с АКТГ. При болезни Аддисона и синдроме Нельсона лечение кортизолом быстро нормализует уровень АКТГ в крови, тогда как содержание липотропина остается повышенным. Механизм повышения β-липотропина в крови при этих заболеваниях тот же.

Липотропины являются также исходным материалом для образования нового класса пептидов, оказывающих морфиноподобное действие: эндорфинов и энкефалинов. Карбоксильный фрагмент β-липотропина 61—91 является β-эндорфином, фрагмент 61—76 — α-эндорфином, фрагмент 61—77 — γ-эндорфином, а фрагмент 61—65 — метионин-энкефалином.

Морфиноподобные пептиды образуются из β-липотропина при

действии специфических пептидаз, которые обнаруживаются как в гипофизе, так и в мозге. Оказалось, что эндорфины, липотропины, МСГ и АКТГ образуются из общего предшественника — проопиомеланокортина (ПОМК), имеющего мол. м. 28 500. Трипсиноподобные ферменты разрывают цепь, давая 2 пептида с мол. м. 23 000 и 13 000. Из последнего пептида через серию превращений образуется АКТГ, β-липотропин и эндорфин. Эндорфины и энкефалины выполняют функцию нейропередатчиков.

β-Липотропин, как и другие близкие к нему по структуре пептидные гормоны, синтезируются в гипофизе. Имеются лишь единичные сообщения, что β-липотропин обнаруживается также в спинном и головном мозге. Эндорфины выявляются как в гипофизе, так и в ткани мозга.

Болезнь Иценко — Кушинга

Болезнь Иценко — Кушинга — гипоталамо-гипофизарное заболевание, проявляющееся двусторонней гиперплазией надпочечников и повышенной секрецией АКТГ и гормонов коры надпочечников.

От болезни Иценко — Кушинга следует отличать синдром Иценко — Кушинга, который имеет аналогичную клиническую картину, но обусловлен аденомой или аденокарциномой коры надпочечника, а также злокачественными опухолями вненадпочечниковой локализации (бронхогенный рак и др.), продуцирующими АКТГ-подобные пептиды. В 70—80 % случаев развитие синдрома гиперкортизолизма связано с повышением секреции АКТГ гипофизом, т. е. имеется болезнь Иценко — Кушинга, у остальных 20—30 % больных обнаруживается синдром Иценко — Кушинга.

В 1932 г. Кушинг описал клиническую картину данного заболевания, связав его с базофильной аденомой гипофиза, которую он наблюдал в этих случаях. Однако значительно раньше, в 1924 г., отечественный невропатолог Н. М. Иценко опубликовал свои наблюдения больных, клиническая картина заболевания которых характеризовалась изменением очертаний лица с багровоцианотичной его окраской, перераспределением жира, «мраморностью» кожных покровов, наличием атрофических стрий на передней стенке живота и в области бедер, повышением артериального давления и нарушением менструального цикла. При патологоанатомическом исследовании были обнаружены изменения в области серого бугра, супраоптического и паравентрикулярного ядер и в других отделах гипоталамуса. Выявленные изменения позволили Н. М. Иценко считать, что поражение гипоталамической области является ведущим в патогенезе описанного синдрома. Советские эндокринологи В. Г. Баранов, Е. А. Васюкова рассматривали болезнь Иценко — Кушинга как церебрально-гипофизарное заболевание, в то время как за рубежом до последнего времени оно трактовалось как гипофизарное. Лишь в последние годы было убедительно показано, что функция гипофиза на-

ходит под контролем гипоталамического и других отделов ЦНС. Предположения Н. М. Иценко о гипоталамической природе заболевания полностью подтвердились, и поэтому данное заболевание совершенно справедливо следует называть болезнью Иценко — Кушинга.

Этиология и патогенез. Причина болезни Иценко — Кушинга не установлена. В ряде случаев заболевание развивается после травмы головного мозга или нейроинфекции, которые могут привести к патологическим изменениям в гипоталамической области с последующим нарушением секреции кортиколиберина и АКТГ. Болезнь Иценко — Кушинга в 3—5 раз чаще встречаться у женщин. Заболевание часто начинается в период полового созревания, после родов и абортов, что может быть объяснено ранимостью гипоталамических и других отделов ЦНС в эти периоды наибольшей функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Многие зарубежные исследователи считают болезнь Иценко — Кушинга гипофизарным заболеванием, в основе которого лежит аденома из клеток, секретирующих АКТГ. Чаще это базофильные аденомы, но нередко они имеют все морфологические признаки хромофобных аденом. Обнаружение аденом гипофиза лишь у 10—15 % лиц, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, связано, очевидно, с отсутствием высокоинформативных методов выявления аденом небольших размеров, еще не деформирующих турецкого седла. Применение томографии, ангиографии, компьютерной томографии позволяет выявлять опухоли гипофиза в стадии микроаденом, что увеличивает процентное отношение больных с аденомой гипофиза.

В этой связи необходимо отметить, что наличие микроаденомы еще не указывает на гипофизарную природу заболевания. Доказано, что развитие микроаденомы проходит через стадию гиперплазии соответствующих клеток передней доли гипофиза. Кроме того, даже при патологоанатомическом исследовании аденома диагностируется не у всех больных. Так, В. Б. Зайратьянц (1975) обнаружил аденому гипофиза в 38 из 54 случаев. Размеры аденом не превышали 0,5—0,7 см. Они четко отграничивались от окружающей ткани и располагались, как правило, в толще передней доли гипофиза, не вызывая структурных изменений турецкого седла. Кроме того, базофильные аденомы в 5—7 % случаев встречаются на вскрытии при отсутствии клинических признаков гиперсекреции АКТГ.

Гипоталамическая природа болезни Иценко — Кушинга подтверждается тем, что при этом заболевании нарушается секреция не только АКТГ, но и других гормонов.

При болезни Иценко — Кушинга секреция гормона роста угнетена, о чем свидетельствует как снижение базального уровня СТГ в сыворотке крови, так и недостаточный ответ СТГ на инсулиновую гипогликемию. Кроме того, при болезни Иценко — Кушинга как в активной стадии заболевания, так и при ремиссии (после

облучения) отсутствуют ответная реакция СТГ на введение пирогенов, повышение секреции СТГ в период сна (в норме это повышение совпадает с III—IV фазой сна), а также повышение уровня пролактина во время сна, что указывает на поражение гипоталамической области. Более того, отмечается полная нормализация уровня АКТГ и кортизола в крови у лиц, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, после терапии большими дозами ципрогептадина (антисеротониновый препарат, оказывающий действие на уровне гипоталамуса, уменьшая секрецию кортиколиберина).

Таким образом, убедительно показана зависимость функциональной активности гипофиза от гипоталамуса и высших отделов ЦНС. Доказано наличие гипофизарного и гипоталамического уровня обратной связи и регуляции секреции глюкокортикоидов. Кроме того, рецепторы к глюкокортикоидам обнаружены во внегипоталамических областях мозга, которые посредством пептидных мессенджеров и катехоламинов моделируют секрецию АКТГ.

Нарушения в различных отделах ЦНС могут иметь значение в развитии болезни Иценко — Кушинга. Под влиянием избыточной продукции кортиколиберина, секреция которого в свою очередь стимулируется серотонинергическими и ацетилхолинергическими нейронами, происходит гиперплазия клеток передней доли гипофиза, вырабатывающих АКТГ. Если причина, вызвавшая повышение продукции кортиколиберина, сохраняется достаточно длительно, то такая гиперплазия, развиваясь, превращается в микроаденому, а затем и аденому гипофиза со способностью к наблюдаемой в части случаев автономной продукции АКТГ. Повышенный уровень АКТГ сочетается с повышением содержания β-липотропина и β-эндорфина, так как все эти пептиды являются производными одного общего предшественника.

Повышение секреции АКТГ приводит к двусторонней гиперплазии коры надпочечников, увеличению синтеза и секреции кортикостероидов, которые, влияя на обмен веществ, обусловливают клиническую симптоматику болезни Иценко — Кушинга (схема 17). Вопросы стероидогенеза подробно рассмотрены в главе «Заболевания надпочечников».

Клиническая картина. Болезнь Иценко — Кушинга обусловлена избыточной секрецией глюкокортикоидов. Как отмечалось, заболевание в 4—5 раз чаще встречается у женщин, и наиболее часто начало его приходится на возраст 25—45 лет. Основными клиническими признаками являются ожирение, розово-пурпурные стрии, избыточное оволосение, гирсутизм, артериальная гипертония, полиурия, нарушение менструального цикла, мышечная слабость, остеопороз и даже патологические переломы позвоночника и конечностей.

В большинстве случаев заболевание начинается с ожирения, причем происходит характерное перераспределение подкожного жирового слоя: в основном наблюдается отложение жира в области плечевого пояса, живота, надключичных пространств, лица,

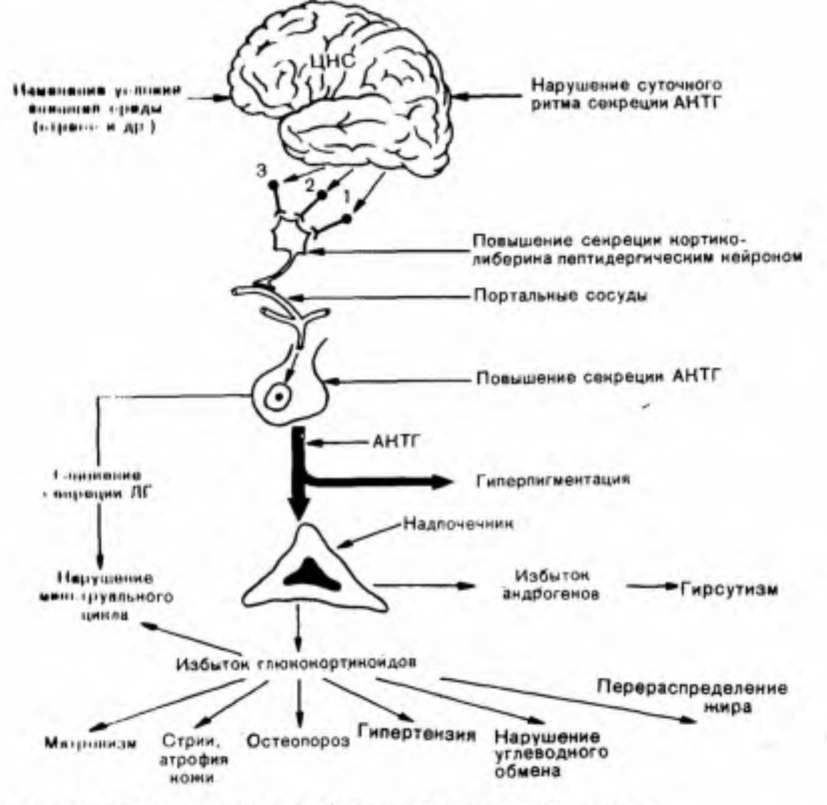


Схема 17. Схема патогенеза болезни Иценко — Кушинга.

1 — серотонинергические и 2 — ацетилхолинергические нейроны, стимулирующие синтез кортиколиберина; 3 — норадреналинергический нейрон, ингибирующий синтез кортиколиберина.

молочных желез и спины (область VII шейного позвонка — «климактерический горбик», или «буйволовый тип»). Лицо становится лунообразным, круглым, щеки — красными. Все это создает характерный вид лица — «матронизм» (рис. 9).

Ожирение, наблюдаемое почти у 95 % больных, связано с гиперсекрецией кортизола, который способствует повышению аппетита, путем усиления глюконеогенеза увеличивает образование глюкозы, необходимой для синтеза жиров. Повышение секреции инсулина стимулирует липогенез. В то же время периферическая утилизация глюкозы при избытке кортизола уменьшается. Неясен механизм перераспределения подкожной жировой клетчатки, но большинство авторов считают, что этот процесс также обусловлен повышенным количеством кортикостероидов.

На коже живота, подмышечной области, плечевого пояса, бедер и ягодиц появляются своеобразные полосы — стрии различной окраски (от цианотичной до багрово-красной) длиной до 8 см и

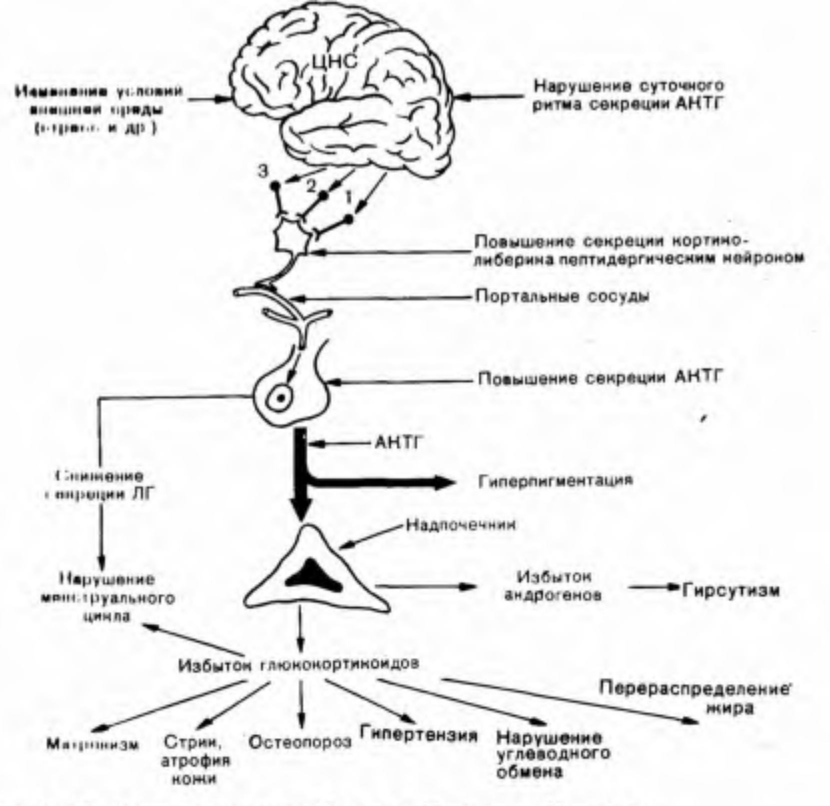


Схема 17. Схема патогенеза болезни Иценко — Кушинга.

1 — серотонинергические и 2 — ацетилхолинергические нейроны, стимулирующие синтез кортиколиберина; 3 — норадреналинергический нейрон, ингибирующий синтез кортиколиберина

молочных желез и спины (область VII шейного позвонка — «климактерический горбик», или «буйволовый тип»). Лицо становится лунообразным, круглым, щеки — красными. Все это создает характерный вид лица — «матронизм» (рис. 9).

Ожирение, наблюдаемое почти у 95 % больных, связано с гиперсекрецией кортизола, который способствует повышению аппетита, путем усиления глюконеогенеза увеличивает образование глюкозы, необходимой для синтеза жиров. Повышение секреции инсулина стимулирует липогенез. В то же время периферическая утилизация глюкозы при избытке кортизола уменьшается. Неясен механизм перераспределения подкожной жировой клетчатки, но большинство авторов считают, что этот процесс также обусловлен повышенным количеством кортикостероидов.

На коже живота, подмышечной области, плечевого пояса, бедер и ягодиц появляются своеобразные полосы — стрии различной окраски (от цианотичной до багрово-красной) длиной до 8 см и

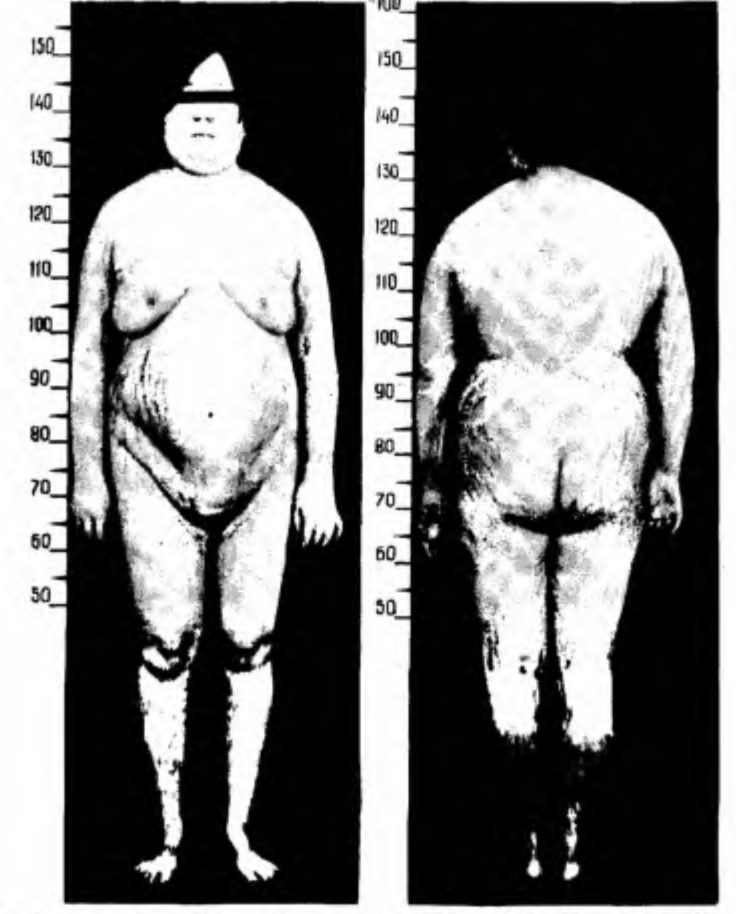


Рис. 9. Внешний вид больной, страдающей болезнью Иценко — Кушинга.

шириной до 2 см. Эти стрии отличаются от бледных или слегка розоватых полос растяжения, которые встречаются при ожирении, особенно у девушек, в период беременности или после родов и являются результатом растяжения кожи от избыточного отложения жира. При болезни Иценко — Кушинга появление стрий связано с нарушением белкового обмена (катаболизм белка), в результате чего кожа истончена и легко ранима. Цвет стрий обусловлен сосудами, расположенными под собственно кожей. Наблюдаемая при этом заболевании полицитемия также оказывает влияние на цвет стрий. Частое наличие гематом и экхимозов при незначительных травмах является следствием истончения кожи и повышенной ломкости капилляров.

Наряду с этим отмечается гиперпигментация кожных покровов,

особенно в местах трения кожи (шея, локти, живот). Считается, что избыточное отложение меланина в коже является результатом повышенной секреции АКТГ и β-липотропина, а возможно, и β-МСГ. Гиперпигментация при болезни Иценко — Кушинга не так резко выражена, как при болезни Аддисона и синдроме Нельсона. Это связано с тем, что при болезни Иценко — Кушинга аденома гипофиза не является абсолютно автономной и секреция АКТГ у этих больных угнетается избытком кортизола, секретируемого надпочечниками.

После адреналэктомии секреция АКТГ может увеличиться значительно, приводя к развитию синдрома Нельсона в тех случаях, когда проводится недостаточная заместительная терапия глюкокортикоидами или если доза экзогенных кортикостероидов достаточна для поддержания нормальной жизнедеятельности организма и обмена веществ, но недостаточна для ингибирования по принципу обратной связи избыточной секреции АКТГ (снижение чувствительности гипоталамических и гипофизарных центров к глюкокортикоидам). Синдром Нельсона развивается у 5—8 % больных, подвергшихся адреналэктомии. Избыточная гиперпигментация характерна для синдрома Иценко — Кушинга, развитие которого связано с опухолями, способными секретировать пептиды, оказывающие идентичное АКТГ биологическое действие.

Гирсутизм — избыточное оволосение у женщин; рост усов, бороды, оволосение на груди и лобке по мужскому типу. Незначительное оволосение обусловлено избытком кортизола, значительное — избытком андрогенов, образование которых резко увеличено при опухолях надпочечника.

Остеопороз — один из постоянных признаков заболевания, являющийся причиной болей в позвоночнике, костях. Остеопороз в ряде случаев приводит к спонтанным переломам ребер, позвонков и, реже, длинных трубчатых костей. Тяжелые формы остеопороза сопровождаются снижением высоты тел позвонков и уменьшением роста больного. В детском возрасте болезнь сопровождается задержкой роста. Рентгенологически остеопороз выявляется более чем у 90 % обследованных и варьирует от небольшого остеопороза спинки турецкого седла, костей свода черепа, грудного и поясничного отделов позвоночника с исчезновением костной структуры позвонков («ватные», «стеклянные» позвонки) до резко выраженного остеопороза с деформацией тел позвонков («рыбьи» позвонки), поражением костей лицевого черепа и трубчатых костей.

Изменения в костной ткани при болезни Иценко — Кушинга связаны с гиперкортицизмом. Катаболическое действие глюкокортикоидов приводит к уменьшению белковой матрицы кости, снижается содержание в кости органического вещества и его компонентов (коллаген и мукополисахариды). Уменьшая синтез коллагена и тем самым образование матрицы костной ткани, кортизол стимулирует резорбцию кальция из кости. Наряду с этим снижается всасывание кальция в кишечнике и увеличивается его по-

теря с мочой. Кроме того, кортизол оказывает влияние на кальциевый обмен через угнетение конверсии в почках 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D, который является более активным тканевым метаболитом.

Одним из постоянных признаков болезни Иценко — Кушинга является артериальная гипертония, обычно умеренная, но нередко протекающая с повышением систолического давления до 220—225 мм рт. ст. и диастолического до 130—145 мм рт. ст. Задержка натрия, вызванная избытком кортизола, является одной из причин гипертонии. Наряду с кортизолом сользадерживающим свойством обладают 11-дезоксикортизол (вещество S), кортикостерон и дезоксикортикостерон, секреция которых также повышается под влиянием АКТГ. На периферические сосуды кортикостероиды оказывают синергическое с катехоламинами влияние. Повышая уровень натрия в организме и содержание воды в стенках артериол с одновременным уменьшением их просвета, кортикостероиды приводят к гипертензии, которая при длительном течении способствует развитию сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма. Потеря калия мышечными клетками вызывает изменение сосудистой реактивности и повышение сосудистого тонуса. Роль альдостерона в нарушении натриево-калиевого обмена в организме при болезни Иценко — Кушинга незначительна.

Одна из постоянных жалоб лиц, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, — мышечная слабость, которая развивается вследствие гипокалиемии, а также катаболического и антианаболического влияния глюкокортикоидов, что проявляется снижением количества аминокислот в мышцах и уменьшением включения меченых аминокислот в белки мышц. Распад белка в мышцах сопровождается повышением уровня аминокислот в крови и увеличением глюконеогенеза в печени. Атрофия мышечной ткани в наибольшей степени выражена в области проксимального отдела плечевого пояса и нижних конечностей, что еще больше усиливает впечатление перераспределения подкожной жировой клетчатки. Атрофия мышц передней брюшной стенки ведет к увеличению живота. Мышечная слабость иногда бывает настолько выраженной (миопатия), что больные без посторонней помощи не могут встать со стула.

Нарушение менструального цикла — один из ранних симптомов болезни Иценко — Кушинга, проявляющийся опсо-, олиго- или аменореей, которая встречается у 70—80 % больных. В 70 % случаев нарушение менструального цикла является одним из первых признаков заболевания. Нередко к этим нарушениям присоединяются гипертрихоз и гирсутизм. При гинекологическом обследовании выявляются трофические изменения наружных половых органов: гиперемия и цианоз слизистых оболочек, гипотрофия матки. При гистологическом исследовании яичников обнаруживаются явления склерозирования белочной оболочки, истончение коркового слоя, гибель фолликулярного аппарата, главным образом на уровне примордиальных фолликулов. Выявляются изменения сли-

истой оболочки матки: атрофия функционального слоя, кистозное разрастание и уменьшение числа желез.

Изучение секреции гонадотропинов у женщин, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, показало, что базальный уровень ЛГ в сыворотке крови больных был значительно снижен, причем не отмечалось соответствующего повышения секреции ЛГ в ответ на введение гонадолиберина. В то же время нарушение секреции ФСГ у этих больных не было обнаружено.

Аменорея при болезни Иценко — Кушинга является, вероятно, следствием угнетения секреции гонадотропинов избыточным уровнем глюкокортикоидов и андрогенов, а также результатом прямого влияния андрогенов на слизистую оболочку матки.

Беременность, если и возникает, заканчивается самопроизвольным абортом или патологическими родами.

У мужчин, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, отмечается снижение либидо и потенции. Уровень тестостерона в сыворотке крови снижен, что связано с прямым действием на клетки Лейдига избытка кортизола, который угнетает их ответ на действие ЛГ. В ответ на стимуляцию гонадолиберином обнаруживается низкий уровень тестостерона, ФСГ и ЛГ в сыворотке крови у мужчин, страдающих болезнью Иценко — Кушинга. Секреция ФСГ и ЛГ в ответ на внутривенное введение гонадолиберина также снижается. После лечения у большинства больных уровень тестостерона и гонадотропинов в сыворотке крови возвращается к норме.

Таким образом, явления гипогонадизма при болезни Иценко — Кушинга, с одной стороны, являются следствием гиперкортицизма, а с другой — снижения секреции ЛГ, ФСГ, что обусловлено не только нарушением функции гипоталамуса, но и повышенным содержанием глюкокортикоидов в крови.

При болезни Иценко — Кушинга вследствие избытка глюкокортикоидов часто нарушается углеводный обмен. Угнетая утилизацию глюкозы на периферии и повышая глюконеогенез, глюкокортикоиды способствуют развитию гипергликемии. Нарушенная толерантность к глюкозе, по данным многочисленных наблюдений, выявляется у 20—90 % обследованных, а явный сахарный диабет — у 15—35 % больных. Так называемый стероидный диабет имеет, как правило, благоприятное течение, редко осложняется кетоацидозом, для компенсации углеводного обмена достаточно назначения соответствующей диеты и пероральных сахароснижающих препаратов. Несмотря на гипергликемию, уровень инсулина в сыворотке крови также повышен. Снижение чувствительности к инсулину у лиц, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, по-видимому, связано с уменьшением количества рецепторов к инсулину.

У части больных заболевание протекает с нарушениями психической деятельности: наблюдаются эйфория, расстройства сна или депрессивные состояния, раздражительность и эмоциональная неустойчивость, иногда психозы. Нередко больные совершают суи-

цидальные попытки и впервые госпитализируются в психиатрические больницы. Нарушение психической деятельности связано с повышением образования β-эндорфинов и, возможно, других пептидов, а также с тем, что глюкокортикоиды влияют на ряд ферментов, локализованных в клетках ЦНС (глицеролфосфатдегидрогеназа, триптофангидроксилаза и митохондриальная НАДФ-оксидаза). Однако патофизиологический механизм этих проявлений пока не ясен полностью.

У некоторых больных выявляются изменения функции почек, сопровождающиеся альбуминурией, гематурией, цилиндрурией и снижением концентрационной способности почек. Мочекаменная болезнь связана с развитием остеопороза костей и выделением с мочой избытка фосфатов, кальция, что приводит к образованию фосфатных и оксалатных камней. Реже встречаются периферические отеки, полиурия и никтурия при отсутствии глюкозурии или гипокалиемии.

При болезни Иценко — Кушинга нередко наблюдаются изменения периферической крови: снижение количества лимфоцитов и эозинофилов, повышение количества гранулоцитов. Изменения в свертывающей системе крови протекают по типу тромбогеморрагического синдрома. Отмечаются полицитемия и повышение содержания гемоглобина, что объясняется влиянием повышенного уровня андрогенов.

Болезнь Иценко — Кушинга сопровождается снижением резистентности к инфекциям и, если не проводится лечение, около 50 % больных умирают от интеркуррентных инфекций.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Диагноз болезни Иценко — Кушинга основывается на клинической картине и результатах лабораторного обследования. Со стороны крови обнаруживаются полицитемия, лимфоцитопения, эозинопения и нейтрофильный лейкоцитоз. Содержание калия в сыворотке крови снижается, в тяжелых случаях наблюдается гипокалиемический алкалоз.

Рентгенологическое обследование выявляет остеопороз костей скелета. Увеличение размеров турецкого седла встречается относительно редко.

Подтверждает диагноз болезни Иценко — Кушинга выявление повышенной секреции АКТГ и кортикостероидов. При определении АКТГ радиоиммунологическим методом обнаруживается умеренное (до 200—300 пг/мл), а при аденоме гипофиза значительное (500—800 пг/мл при норме 20—160 пг/мл) повышение уровня АКТГ.

При болезни Иценко — Кушинга не только повышается секреция АКТГ, но изменяется суточный ритм ее. Уровень АКТГ в плазме крови остается повышенным на протяжении всех 24 ч.

Содержание кортизола в сыворотке крови у лиц, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, повышено. В норме концентрация кортизола в утренние часы достигает 0,28—0,41 мкмоль/л (10—15 мкг/100 мл), иногда 0,69 мкмоль/л (25 мкг/100 мл), а вечером

55—221 нмоль/л (2—8 мкг/100 мл). При этом нарушается суточный ритм его секреции, т. е. утрачивается разница между содержанием кортизола в крови в утренние и вечерние часы. Гипогликемия, вызванная введением инсулина, является стрессовой ситуацией, приводящей к повышению АКТГ и СТГ у практически здоровых людей, тогда как при болезни Иценко — Кушинга секреция СТГ остается угнетенной, а уровень АКТГ — неизменно повышенным. При проведении этого теста следует иметь в виду, что в связи с тканевой резистентностью к инсулину для развития гипогликемического состояния дозу вводимого инсулина необходимо повышать до 0,15 ЕД/кг, а иногда и до 0,3 ЕД/кг.

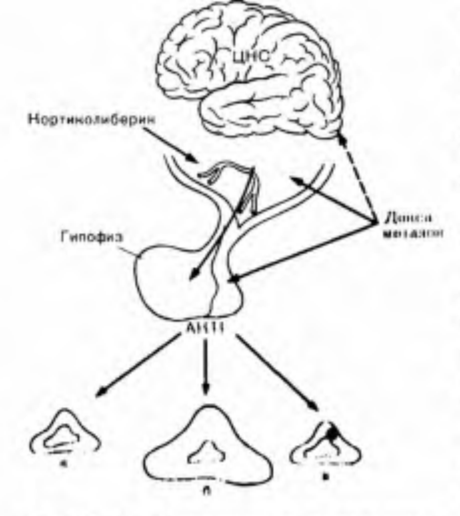


Схема 18. Механизм и результаты большого дексаметазонового теста.

а — в норме: почти полное подавление экскреции 17-окси и 17-кетостероидов; б — при болезни Иценко — Кушинга: снижение экскреции 17-окси- и 17-кетостероидов на 50 % и более; в — при синдроме Иценко — Кушинга: отсутствие изменения исходной экскреции 17-окси- и 17-кетостероидов. Сплошная стрелка — точно установленные влияния, пунктирная — возможные влияния.

Описан случай, когда у женщины, страдавшей болезнью Иценко — Кушинга, повышение высвобождения АКТГ и высокий уровень его в плазме крови наблюдались в течение 12 ч, а в последующие 12 ч тех же суток содержание АКТГ в крови падало ниже уровня, наблюдаемого у практически здоровых лиц.

При опухолях надпочечников секреция АКТГ, как правило, угнетена и концентрация его в сыворотке крови ниже нормы.

Содержание кортизола и свободных 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) в плазме крови, так же как и экскреция 17-ОКС с мочой, у лиц с болезнью Иценко — Кушинга повышено. Экскреция 17-кетостероидов (17-КС) у части больных также повышена.

Для уточнения диагноза болезни и синдрома Иценко — Кушинга проводятся диагностические пробы с дексаметазоном и метопироном.

Проба с дексаметазоном (проба Лиддла). Ставится в виде малого и большого тестов. Дексаметазон является центральным блокатором секреции АКТГ. При малом тесте дексаметазон дают больному по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 сут. Эти дозы дексаметазона угнетают образование кортикостероидов почти у всех практически здоровых лиц, и снижение экскреции 17-ОКС ниже 3 мг/сут исключает гиперфункцию коры надпочечников. У лиц, страдающих болезнью или синдромом Иценко —

Кушинга, при проведении малого теста изменения секреции кортикостероидов не отмечается.

При проведении большого теста дексаметазон назначают по 2 мг каждые 6 ч в течение 2 сут. При болезни Иценко — Кушинга отмечается снижение экскреции 17-ОКС и 17-КС на 50 % и более, в то время как при опухолях надпочечников экскреция кортикостероидов не изменяется (схема 18). У некоторых больных с АКТГ-эктопированным синдромом снижение секреции кортикостероидов не выявлялось даже после дачи дексаметазона в дозе 32 мг в день.

Можно рекомендовать и проведение так называемого упрощенного теста, при котором больной принимает внутрь в 23 ч 1 мг дексаметазона. В 8 ч утра определяют уровень кортизола в крови, который у практически здоровых лиц ниже 5 мкг/100 мл, тогда как при болезни и синдроме Иценко — Кушинга содержание кортизола в плазме крови выше 10 мкг/100 мл.

Проба с метопироном. Метопирон назначают по 500—750 мг каждые 4 ч в течение 2 сут. Угнетая активность 11-гидроксилазы, он проводит к снижению образования конечных продуктов стероидогенеза — кортизола, альдостерона и кортикостерона. Снижение количества кортизола в крови по механизму обратной связи повышает секрецию АКТГ с последующим усилением образования кортикостероидов. Однако в связи с блокадой 11-гидроксилазы синтезируются только предшественники кортизола (17-гидрокси-11-дезоксикортикостерон, или S-вещество). При болезни Иценко — Кушинга после приема метопирона повышается экскреция 17-ОКС с мочой, тогда как при опухолях надпочечников (синдром Иценко — Кушинга) экскреция 17-ОКС не изменяется (схема 19).

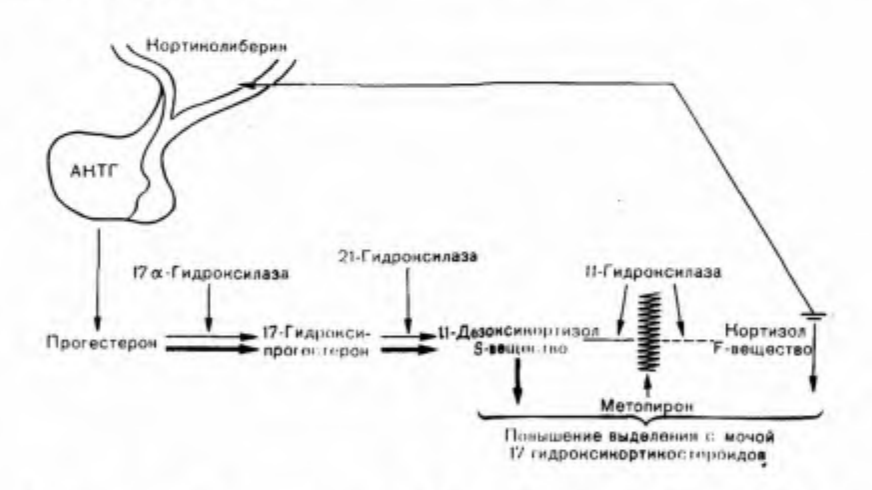


Схема 19. Проба с метопироном при болезни Иценко — Кушинга. Объяснение в тексте.

[illegible] диагностики болезни Иценко — Кушинга применяется [illegible] АКТГ или синактеном (синтетический аналог [illegible]). Малый тест проводится следующим образом: в 8—9 ч утра [illegible] [illegible] мкг синактена внутримышечно и через 30 и 60 мин [illegible] инъекции берут кровь для определения содержания кортизола.

Большой тест проводят у больных, у которых не было ответа на малый тест. 1 мг синактена-депо вводят внутримышечно в 9 ч утра и определяют уровень 17-ОКС в плазме до и через 1, 4, 6, 8 и 24 ч после введения синактена. Возможен и второй способ проведения большого теста: 1 мг синактена-депо вводят внутримышечно в течение 3 дней и на 4-й день утром вводят 250 мкг синактена (короткого действия), после чего определяется уровень 17-ОКС в крови. Последняя модификация большого теста чаще проводится для выявления скрытой недостаточности надпочечников. При болезни Иценко — Кушинга после пробы с АКТГ или синактеном повышаются содержание кортизола в крови и экскреция с мочой 17-ОКС и 17-КС. При опухолях надпочечников изменения секреции кортикостероидов не наблюдается.

Для исключения опухолей надпочечников применяется рентгенография надпочечников (супраренография) с предварительным введением кислорода в околопочечное пространство (пневморен) или в пресакральную область (ретропневмоперитонеум). В последнее время для этих целей производится сканирование надпочечников с использованием йодохолестерина. У лиц, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, выявляется билатеральное увеличение надпочечников. В случае опухоли надпочечника поглощение йодхолестерина отмечается преимущественно в области опухоли, в то время как противоположный надпочечник не выявляется: включение холестерина в ткань надпочечника резко снижено в связи с угнетением секреции АКТГ кортизолом, продуцируемым опухолью надпочечника.

С целью получения информации о состоянии надпочечников применяется артерио- или венография. По информативности получаемых данных эти методы исследования не превосходят сканирование надпочечников, однако проведение вено- и артериографии в связи с пониженной сопротивляемостью организма и плохой заживляемостью ран у этих больных связано с определенным риском.

Дифференциальную диагностику болезни Иценко — Кушинга необходимо проводить с синдромом Иценко — Кушинга, причиной которого является опухоль надпочечника или синдром эктопированного АКТГ. Клиническая картина болезни во всех этих случаях идентична. При опухолях надпочечников уровень АКТГ в плазме крови снижен, при болезни Иценко — Кушинга повышен и достигает умеренных цифр, а при синдроме эктопированного АКТГ (злокачественные опухоли) — высоких цифр. Экскреция 17-ОКС повышается после проведения пробы с метопироном при болезни Иценко — Кушинга и оста-

ется без изменений при опухолях надпочечника и синдроме эктопированного АКТГ. Большой тест пробы с дексаметазоном приводит к снижению уровня кортизола в плазме и экскреции 17-ОКС более чем на 50 % при болезни Иценко — Кушинга; снижение секреции при опухолях надпочечника и синдроме эктопированного АКТГ отсутствует.

Резко выраженная гипокалиемия с повышением уровня бикарбонатов в плазме крови, указывающим на наличие алкалоза, а также нарушение углеводного обмена и гиперпигментация характерны для синдрома эктопированного АКТГ. При подозрении на этот синдром необходимы рентгенологическое исследование грудной клетки (выявление бронхогенного рака или медиастинальной опухоли — нередко тимомы), а также тщательное обследование органов малого таза (опухоль яичников) и живота (опухоли поджелудочной железы, надпочечника, почки). Катетеризация нижней полой вены и взятие крови на разных уровнях с последующим определением в этих пробах содержания АКТГ позволяют в некоторых случаях установить локализацию опухоли.

Е. И. Маровой и соавт. (1980) описаны редкие клинические формы гиперкортицизма, при которых определяется высокий уровень кортизола при низком содержании АКТГ в плазме крови. Опухоли коры надпочечников у этих больных не было выявлено, и при обследовании было установлено отсутствие реакции коры надпочечников на введение АКТГ, метопирона и дексаметазона.

Болезнь Иценко — Кушинга (легкой и средней тяжести) необходимо дифференцировать от больных ожирением, при котором наблюдаются умеренная артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, а иногда и умеренный гирсутизм. Для этих целей необходимо изучение содержания гормонов в крови и экскреции их с мочой, включая проведение пробы с дексаметазоном, метопироном и др. Стрии у больных с ожирением белого и очень редко розового цвета, кожа не истончена, отсутствует атрофия мышц. У больных с ожирением скорость образования кортизола может быть умеренно увеличена, но повышенное содержание его в крови нормализуется после снижения массы тела больного. При этом также уменьшается до нормы экскреция с мочой кортикостероидов. Кроме того, у больных с ожирением сохранены суточный ритм секреции кортизола, нормальный ответ АКТГ на инсулиновую гипогликемию, а дексаметазоновая и метопироновая пробы дают такие же результаты, как и здоровых лиц.

Определенную трудность в диагностическом плане представляют больные с синдромом поликистозных яичников (синдром Штейна — Левенталя). У таких больных часто встречаются ожирение, гирсутизм, нарушение менструального цикла и бесплодие. Однако экскреция 17-ОКС не превышает норму. Суточный ритм секреции кортизола сохранен; секреция кортикостероидов при проведении пробы с дексаметазоном не отличается от таковой у практически здоровых лиц. Кроме того, при синдроме поликистозных яичников отсутствуют симптомы (истон-

чение кожи, атрофия мышц, остеопороз), развитие которых связано с катаболизмом белков. Специальные методы исследования (лапароскопия, гистерография) позволяют обнаружить изменения яичников.

Необходимо также проводить дифференциальную диагностику болезни Иценко — Кушинга и гипоталамического пубертатного синдрома (пубертатно-юношеский базофилизм, диспитуитаризм пубертатно-юношеского периода), для которого характерны ожирение, розовые стрии, умеренная гипертония, нарушения менструального цикла; значительно реже нарушается углеводный обмен. У больных с гипоталамическим пубертатным синдромом выявляется, как правило, наряду с ожирением высокорослость, отсутствуют атрофия мускулатуры, остеопороз, отмечается некоторое ускорение полового развития и окостенения скелета. Содержание кортизола в крови, экскреция его с мочой умеренно повышены приблизительно у 50 % больных, но дексаметазоновая и метопироновая пробы не изменены. Диетотерапия и снижение массы тела больных приводит к нормализации секреции кортикостероидов, восстановлению менструального цикла, побледнению стрий.

Следует отметить, что у некоторых лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается синдром, клинически близкий к синдрому Иценко — Кушинга, включая некоторые данные биохимического (алкалоз, гипокалиемия, нарушения углеводного обмена и т. д.) и гормонального исследований. Однако секреция АКТГ в ответ на инсулиновую гипогликемию не нарушена. Прекращение приема алкоголя ведет к исчезновению признаков, напоминающих болезнь Иценко — Кушинга.

Лечение. При болезни Иценко — Кушинга лечение направлено на нормализацию секреции АКТГ и кортизола. С этой целью применяется несколько видов консервативного и хирургического лечения.

Медикаментозная терапия. Направлена на блокаду секреции АКТГ или кортикостероидов. С этой целью применяются антисеротониновые препараты — ципрогептадин и метерголин (выше указывалось, что серотонинергические нейроны стимулируют секрецию АКТГ). Ципрогептадин является блокатором рецепторов серотонина. После применения ципрогептадина в дозе 24—30 мг в сутки наряду с улучшением клинических признаков болезни отмечается снижение содержания АКТГ и кортизола в плазме крови. Нормализуется скорость секреции кортизола и восстанавливается суточный ритм секреции АКТГ и кортизола. Аналогичные изменения в секреции АКТГ выявлялись при даче этого препарата больным, страдающим синдромом Нельсона. К сожалению, эффект ципрогептадина временный, и через $1-1^1/_2$ мес после отмены препарата секреция АКТГ вновь повышалась до уровня, наблюдавшегося до лечения. Среди побочных эффектов препарата необходимо отметить увеличение аппетита и сонливость у некоторых больных.

Метерголин (производное спорыньи), обладающий антисеротониновой и дофаминергической активностью, снижает секрецию АКТГ как у практически здоровых лиц, так и у лиц, страдающих болезнью Аддисона, болезнью Иценко — Кушинга.

Парлодел в дозе 2,5—7,0 мг в день применяется для лечения болезни Иценко — Кушинга. С этой же целью используется и вальпроат натрия.

Необходимо отметить, что перечисленные выше препараты применяются в комплексе с различными видами лучевой терапии, что позволяет получать лучший клинический эффект за короткий срок.

Вторая группа лекарственных веществ, применяемых для лечения болезни Иценко — Кушинга и в особенности опухолей надпочечников и их метастазов, представлена адренолитическими препаратами. В первую очередь это *о, п'*-дихлордифенилдихлорэтан (*о, р'*-ДДД), названный хлодитаном, который, по данным И. В. Комиссаренко (1975), блокирует стероидное действие АКТГ, подавляет секрецию кортикостероидов и вызывает токсическое повреждение митохондрий коры надпочечников вплоть до дегенерации и атрофии секреторных элементов паренхимы железы. Хлодитан назначают начиная с суточной дозы 4—5 г и повышая ее до 8—12 г в сутки. При наступлении эффекта дозу препарата снижают наполовину. Курс лечения составляет 48—50 дней (200—300 г препарата). Обычно доза 5—6 г переносится хорошо; более высокие дозы могут вызвать побочное явление: анорексию, рвоту, сонливость, кожные сыпи, депрессию. В случае появления симптомов недостаточности надпочечников к проводимой терапии необходимо добавить кортизон (25—50 мг) или преднизолон (5—10 мг).

Лечение хлодитаном проводится до наступления клинического эффекта. Хороший результат получен при комбинированном применении для лечения болезни Иценко — Кушинга хлодитана (митотан, лизодрен) и рентгенотерапии.

Аминоглутетимид (элиптен, ориметен) блокирует стероидогенез на более ранних этапах образования кортикостероидов, угнетая конверсию холестерина в прегненолон и таким образом ингибируя образование всех предшественников кортизола и других стероидов. Препарат применяется в дозе 250 мг 3—5 раз в сутки. В случае применения элиптена у 42 % больных наблюдались клиническое улучшение и тенденция к нормализации биохимических показателей крови; у 16 % больных отмечалось лишь улучшение биохимических показателей и у 42 % лечение эффекта не дало. Среди побочных явлений при лечении элиптеном следует отметить депрессию, сыпь, тошноту и головную боль. Элиптен, так же как и хлодитан, может применяться в сочетании с рентгенотерапией или хирургическим лечением.

Метопирон, блокирующий 11 β-гидроксилазу, также применяется для лечения болезни Иценко — Кушинга в суточной дозе 0,5—4 г.

Лучевая терапия. Для подавления секреции АКТГ гипофизом проводится рентгенотерапия в общей дозе 4500—5000 рад, причем минимальные побочные явления отмечаются в случае, если разовая доза облучения не превышает 200 рад на сеанс. Рентгенотерапия проводится по дробно-интенсивной методике возрастающими дозами по 75—100—150—200—250 рад сначала через день, а затем ежедневно с таким расчетом, чтобы больной в течение недели получал 900—1000 рад. Удовлетворительные результаты рентгенотерапии наблюдаются у 50—60 % больных. Более стойкая ремиссия болезни Иценко — Кушинга достигается повторением через 7—9 мес курса облучения.

С этой же целью можно применять гамма-терапию, которая, по мнению большинства исследователей, более эффективна.

В последнее время с этой же целью производится облучение протонами. Этот вид терапии наиболее эффективен в связи с тем, что энергия, освобождаемая протонами, выделяется в области аденомы гипофиза и при этом минимально повреждаются другие ткани (кожа, головной мозг).

Одной из разновидностей лучевой терапии является имплантация в области аденомы гипофиза радиоактивного иттрия (^{90}Y) или радиоактивного золота (^{198}Au). Гранулы радиоактивного иттрия или золота стеротаксическим методом трансназально-транссфеноидальным доступом вводят в ткань аденомы гипофиза. Деструкция ее достигается подбором гранулы изотопа соответствующих размера и формы. Зона деструкции вокруг гранул иттрия составляет 0,8—1 см. Обычно необходимо имплантировать 2—3 стерженька радиоактивного иттрия с активностью каждого не более 2 мКи в каждую половину опухоли гипофиза. Для полного разрушения гипофиза необходимо обеспечить для всей железы дозу 100 000—200 000 рад, но так, чтобы окружающие ткани получили не более 5000 рад.

Кроме облучения, разрушение аденомы гипофиза достигается применением холода (криохирургия). Для этих целей используется жидкий азот, который подводят в область аденомы гипофиза также стереотаксическим методом с помощью трансназально-транссфеноидального доступа.

Разрушение или удаление аденомы гипофиза может быть достигнуто гипофизэктомией, которая рекомендуется при большой аденоме с супраселлярным ростом, вследствие чего развиваются симптомы сдавления перекреста зрительных нервов и различные типы неврологических нарушений. Транссфеноидальный доступ к опухоли гипофиза обеспечивает минимальную травматичность операции. В последние годы благодаря разработке методов микрохирургии гипофиза с использованием бинокулярного микроскопа показания к гипофизэктомии расширены.

Одним из методов лечения болезни Иценко — Кушинга является адреналэктомия. Как правило, показанием к ней являются быстро прогрессирующее течение заболевания, а также отсутствие должного эффекта от консервативных методов лечения.

Оперативное вмешательство при болезни Иценко — Кушинга заключается в проведении односторонней или двусторонней тотальной адреналэктомии в сочетании с аутотрансплантацией коры надпочечника. Трансплантат надпочечника размером 10×1,5 мм подсаживают в подкожную клетчатку. Такая процедура позволяет снизить заместительную дозу глюкокортикоидов, а в некоторых случаях вообще обходиться без заместительной терапии.

Оперативное лечение проводят в два этапа. После удаления одного надпочечника в послеоперационном периоде, как правило, назначения кортикостероидов не требуется. После удаления второго надпочечника правильно проводимая заместительная терапия имеет решающее значение, и в первые дни суточная доза парентерально вводимого кортизона составляет 250—300 мг; в последующие дни дозу гидрокортизона постепенно снижают до 100 мг в сутки к 8—9-му дню. Затем инъекции гидрокортизона отменяют и больных переводят на прием преднизолона в дозе 5—15 мг в сутки. Преднизолон или другие пероральные кортикостероиды назначают из такого расчета: $^2/_3$ дозы следует принимать в утренние часы (6—7 ч) и $^1/_3$ — в вечернее время.

В некоторых случаях хорошие результаты могут быть получены после проведения **комбинированной терапии** — односторонней тотальной адреналэктомии с последующей рентгенотерапией или медикаментозным лечением.

Таким образом, основным методом лечения болезни Иценко — Кушинга остается облучение гипофиза, которое может сочетаться с адреналэктомией. Значительно чаще стало производиться транссфеноидальное удаление аденомы гипофиза. Перспективна медикаментозная терапия, в частности применение ципрогептадина, парлодела и хлодитана.

Гипоталамический пубертатный синдром

В литературе это заболевание называется по-разному: «пубертатно-юношеский базофилизм», «диспитуитаризм пубертатно-юношеского периода», «диэнцефальный синдром пубертатно-юношеского периода», «синдром пубертатного базофилизма», «синдром препубертатного и пубертатного базофилизма», «базофилизм пубертатного периода», «ранняя форма болезни Иценко — Кушинга» и др. Наиболее часто используются термины «пубертатно-юношеский базофилизм», «пубертатно-юношеский диспитуитаризм» и «гипоталамический пубертатный синдром».

Этиология и патогенез. Сущность заболевания определяется гормонально-обменными нарушениями, обусловленными в основном повышением секреции АКТГ и гормонов коры надпочечников, а также нарушением секреции гонадотропинов. Непосредственную причину гипоталамического пубертатного синдрома обычно установить не удается. Определенную роль в развитии заболевания играют родовые травмы, хронические инфекции и интоксикации,

частые ангины и другие инфекционные заболевания в детстве, злоупотребление алкоголем.

Клиническая картина. Больные, страдающие гипоталамическим пубертатным синдромом, предъявляют жалобы на головные боли, избыточную массу тела, жажду, иногда неутолимый голод, нарушение менструального цикла, утомляемость и др. Заболевание развивается в возрасте 12—15 лет, чаще у лиц женского пола. Одна из особенностей данного синдрома — усиление роста в возрасте 11—13 лет. В этот период больные, особенно юноши, обгоняют в росте своих сверстников.

Ожирение бывает равномерным, с отложением жира на пояснице, в области лобка, ягодиц, молочных желез и плечевого пояса, вследствие чего шея выглядит короткой и толстой, плечи приподняты, лицо округлое, с патологическим румянцем. Однако матронизм и перераспределение жира, характерное для болезни Иценко — Кушинга, отсутствуют.

Нарушается трофика кожи. Цвет ее мраморно-цианотичный, кожа холодная на ощупь, особенно в области ягодиц и бедер. Часто имеются розоватые, красноватые или реже багрово-цианотичные полосы растяжения в области живота, молочных желез, плеч, ягодиц, грудной клетки. Нередко выявляется гиперкератоз наружных поверхностей плеча, в области локтевого сустава, шейных складок и в местах трения одежды (область поясницы и др.).

При гипоталамическом пубертатном синдроме у девушек чаще наблюдается преждевременное формирование вторичных половых признаков. У мальчиков лицо женоподобное, рост волос на лице начинается поздно и остается скудным даже после периода полового созревания. Часто выявляется гинекомастия. Однако рост волос в подмышечных впадинах и на лобке происходит, как у здоровых юношей. Размеры яичек, мошонки и полового члена соответствуют возрасту и к 15 годам достигают полного развития.

Отмечаются лабильность артериального давления, транзиторная гипертония, иногда стойкое повышение артериального давления.

У большинства больных выявляются нервно-психические нарушения: раздражительность, плаксивость, повышенная утомляемость, головные боли, подавленное настроение, депрессивные состояния. Иногда больные отказываются от посещения школы, предпочитают проводить время в одиночестве.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Клиническая картина заболевания достаточно характерна. На рентгенограмме черепа в большинстве случаев обнаруживаются признаки внутричерепной гипертензии. Со стороны глазного дна могут выявляться незначительно выраженные изменения в виде ангиопатии сетчатки (при наличии артериальной гипертензии), нарушения регуляции внутриглазного давления.

Экскреция 17-ОКС (в большей степени) и 17-КС с мочой повышена. Секреция АКТГ умеренно повышается, но чаще выявляются нарушение суточной секреции АКТГ и глюкокортикоидов

и связывания их белками крови. Содержание СТГ в сыворотке крови в пределах нормы или повышено; уровень ФСГ в сыворотке крови также повышен.

При рентгенологическом исследовании (пневморен, ретропневмоперитонеум) и сканировании выявляются контуры надпочечников нормальных формы и величины.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с болезнью Иценко — Кушинга, ожирением, синдромом поликистозных яичников (синдром Штейна — Левенталя), синдромом Клайнфелтера.

Лечение. Санация очагов хронической инфекции (тонзиллит, гайморит, отит и др.). Субкалорийная диета с достаточным количеством витаминов, липотропных веществ. Применение анорексических препаратов, глутаминовой кислоты, церебролизина, аминалона, мочегонных (фуросемид и др.).

Рентгенотерапия на межуточно-гипофизарную область при гипоталамическом пубертатном синдроме противопоказана.

Прогноз. Урегулирования режима и характера питания бывает достаточно для снижения массы тела больного. Параллельно этому исчезают и признаки заболевания, нормализуется артериальное давление, у девушек восстанавливается нарушенный менструальный цикл.

ТИРОТРОПНЫЙ ГОРМОН И ТТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА

Тиротропный гормон (тиротропин, ТТГ) синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза. Тиротрофы составляют 3—5 % клеток этой доли.

ТТГ является гликопротеидом (мол. м. 28 000), в составе которого углеводов около 15 %. Молекула ТТГ состоит из двух субъединиц (α и β), которые связаны нековалентной связью. Первая субъединица (α-цепь) представляет собой полипептид, состоящий из 89 аминокислотных остатков с мол. м. около 14 000. Эта часть молекулы ТТГ идентична по аминокислотному составу α-субъединице ЛГ, ФСГ и хронического гонадотропина человека и отличается лишь содержанием олигосахаридов. β-Субъединица гормона больше, чем α-цепь, и состоит из 112 аминокислотных остатков с мол. м. около 14 600. Если α-цепи ТТГ, ЛГ, ФСГ и хорионического гонадотропина по последовательности аминокислот идентичны, то β-субъединицы у этих гормонов различны. Иммунологическая и биологическая специфичность этих гормонов определяется β-цепью.

Считается, что α-субъединица ответственна за функцию «узнавания» рецептора и последующего образования гормонорецепторного комплекса, после чего β-цепь активирует соответствующие ферментные системы и вызывает специфическую биологическую реакцию.

При рекомбинации молекулы с использованием α-субъединицы одного из перечисленных гормонов и β-субъединицы другого гормона образуется соединение, биологическая специфичность которого определяется β-субъединицей.

Молекула ТТГ человека по своему строению очень близка к молекуле ТТГ быка и отличается лишь двумя аминокислотными остатками — лизином и лейцином. Кроме того, ТТГ человека содержит больше сиаловых кислот.

Основная функция ТТГ в организме заключается в поддержании структуры и функциональной активности щитовидной железы. После гипофизэктомии развивается атрофия щитовидной железы, снижаются биосинтез и секреция тироидных гормонов. ТТГ взаимодействует с рецепторами плазматических мембран щитовидной железы. Результатом такого взаимодействия является повышение цАМФ.

Различают раннее (в течение 30 мин) и позднее (через несколько часов или дней) действие ТТГ. Раннее действие тиротропина проявляется повышением йодирования тироглобулина и окисления пиримидиновых нуклеотидов, стимуляцией резорбции коллоида, повышением распада тироглобулина и высвобождения тироидных гормонов в кровь. Повышение йодирования тироглобулина наблюдается уже через 15 мин после начала действия ТТГ и не связано с повышением транспорта йода через мембрану клетки, которое наблюдается значительно позже. Приблизительно через тот же промежуток времени в тироците повышается резорбция коллоида в фолликуле, что проявляется увеличением количества капелек коллоида в протоплазме с последующим их распадом и высвобождением T_3 и T_4.

Позднее действие ТТГ проявляется стимуляцией транспорта йода через клеточную мембрану, вероятно, вследствие синтеза специфического белка, выполняющего функцию переноса йода, повышением синтеза РНК, белка и фосфолипидов, увеличением синтеза ДНК и повышением митотической активности, увеличением синтеза предшественников пурина и пиримидина и их включения в нуклеиновые кислоты.

Действие ТТГ осуществляется через влияние на обменные процессы в самой щитовидной железе. Отмечается стимуляция поглощения кислорода и глюкозы, ее окисления через гексомонофосфатный шунт, гликолитический цикл и цикл трикарбоновых кислот, что проявляется увеличением образования лактата и CO_2 из глюкозы. Наблюдается увеличение содержания в щитовидной железе NADP и отношения $NADP^+/NADPH$.

Концентрация ТТГ в сыворотке крови здорового человека составляет 1—4 нг/мл и отражает динамическое равновесие между секрецией и распределением ТТГ, его деградацией и экскрецией. ТТГ циркулирует в сыворотке крови в свободной форме, и период его полураспада составляет 50—60 мин. В гипофизе человека содержится 500—1500 мЕД ТТГ, и скорость его секреции составляет около 165 мЕД/сут.

В периферической крови ТТГ выявляется в виде как интактной молекулы, так и α- и β-субъединиц. Скорость секреции α-субъединицы, а также ее уровень в сыворотке крови выше, чем β-субъединицы. α-Субъединицы ТТГ постоянно определяются в сыворотке крови здоровых людей в концентрации от 0,5 до 2 нг/мл, тогда как в этих условиях β-субъединицы ТТГ не определяются. Интересно отметить, что при первичной микседеме наряду с повышением уровня α-субъединиц ТТГ ($\approx$5 нг/мл) отмечается высокий уровень и β-субъединиц ТТГ ($\approx$1,5 нг/мл), который возрастает в большей пропорции после введения тиролиберина. В противоположность этому у больных тиротоксикозом, развившимся вследствие повышенной секреции ТТГ аденомой гипофиза, в сыворотке крови определяются лишь высокий уровень ТТГ и α-субъединицы, которые, как правило, не изменяются после введения тиролиберина.

Функциональная активность щитовидной железы в основном зависит от уровня тиротропного гормона, а скорость его секреции регулируется ЦНС и гипоталамусом посредством тиролиберина. В связи с тем что период полураспада тироидных гормонов значительно больше, чем других гормонов, концентрация их в крови подвержена меньшим колебаниям, что отражается и на секреции ТТГ. Тем не менее суточный ритм характерен также для секреции ТТГ, однако с меньшим перепадом концентрации, значительно выраженным в секреции АКТГ или СТГ. Наибольший уровень ТТГ в крови наблюдается в утренние часы (между 4-м и 8-м часом). В это же время (около 4 ч утра) выявляется самая низкая концентрация свободного тироксина, что указывает на значение «длинной» цепи обратной связи в регуляции секреции ТТГ. Тироидные гормоны (T_4 и T_3) оказывают ингибирующее влияние на секрецию ТТГ на уровне гипофиза. Нормальное функционирование системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа возможно лишь при наличии связей с ЦНС. Влияния внешней среды (температура, стресс и др.) реализуются посредством ЦНС и гипоталамуса.

Помимо T_4, T_3 и тиролиберина, на секрецию ТТГ оказывают влияние и другие гормоны. Кортизол угнетает секрецию тиротропина. Гормон роста также тормозит секрецию ТТГ, и при лечении соматотропином больных, страдающих гипофизарным нанизмом, часто наблюдается снижение секреции ТТГ в ответ на стимуляцию тиролиберином. Угнетающее действие СТГ на синтез и высвобождение ТТГ связывается с влиянием соматостатина, стимуляция образования которого отмечается при введении СТГ. Эстрогены не влияют на базальную секрецию ТТГ, однако увеличивают ее ответ на тиролиберин.

ТТГ-секретирующие опухоли гипофиза. Аденомы из клеток, секретирующих тиротропин, являются редкой формой аденом гипофиза. Гистологически эти опухоли относятся к базофильным аденомам, а иммуногистохимическое исследование выявляет наличие в таких клетках тиротропина. Избыточная секреция ТТГ в таких

случаях приводит к стимуляции функции щитовидной железы, повышенному синтезу и высвобождению тироидных гормонов в кровь и развитию клинической картины диффузного токсического зоба. При рентгенологическом обследовании таких больных выявляются изменения со стороны турецкого седла. В некоторых случаях аденома гипофиза при выходе ее за пределы турецкого седла приводит к сдавлению перекреста зрительных нервов и изменению полей зрения и глазного дна (см. «Акромегалия и гигантизм»). Описаны единичные случаи, когда подобная аденома продуцировала повышенное количество не только ТТГ, но и гормона роста, и пролактина.

Секреция ТТГ аденомами гипофиза, так же как и в случае аденом, секретирующих СТГ, не всегда является автономной, а подвержена частичной регуляции по принципу обратной связи. Так, в случае назначения таким больным тиростатических препаратов (мерказолил, 6-метилтиоурацил и др.) и снижения у них под влиянием лечения уровня тироидных гормонов в крови наблюдается дальнейшее повышение содержания ТТГ в сыворотке крови. При введении тиролиберина получены различные типы ответной реакции, но только у некоторых больных выявляется дальнейшая стимуляция высвобождения ТТГ.

Лечение ТТГ-секретирующих аденом гипофиза заключается, с одной стороны, в применении препаратов, блокирующих синтез тироидных гормонов, а с другой — мероприятий, направленных на угнетение функциональной активности аденомы гипофиза. При незначительных по размеру аденомах рекомендуется лучевая терапия (рентгенотерапия, гамма-терапия, облучение протонами и т. д.), при симптомах сдавления перекреста зрительных нервов — гипофизэктомия или криохирургия.

Необходимо иметь в виду, что ТТГ-секретирующая аденома гипофиза может быть при первичном гипотирозе. В этих случаях низкий уровень тироидных гормонов в крови по «длинной» цепи обратной связи стимулирует секрецию тиролиберина, под влиянием которого в гипофизе вначале развивается гиперплазия тиротрофов, а затем и аденома, секретирующая ТТГ. Адекватная заместительная терапия гипотироза предупреждает развитие таких вторичных аденом гипофиза.

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ РОЛЬ В ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Гонадотропные гормоны представлены ФСГ (фоллитропин) и ЛГ (лютропин). Продуцируются базофильными клетками, причем синтез обоих гормонов осуществляется в одной и той же клетке, а не в разных, как считалось раньше. Гиперплазия гонадотрофов в физиологических условиях наблюдается в период беременности. Содержание ЛГ в гипофизе человека составляет около 700 мЕД, а ФСГ — около 200 мЕД. В постменопаузе содержание их в гипофизе увеличивается более чем в 2 раза.

ФСГ человека является гликопротеидом с мол. м. около 29 000. Углеводные компоненты молекулы ФСГ включают галактозу, маннозу, глюкозамин, галактозамин, фукозу и сиаловые кислоты. Белковая часть молекулы ФСГ состоит из α- и β-субъединиц. α-Субъединица ФСГ, как указывалось выше, идентична α-субъединицам ТТГ, ЛГ и хорионического гонадотропина человека. β-Субъединица ФСГ включает 115 аминокислотных остатков и имеет два углеводных компонента в положениях 7 и 24. ФСГ находится в крови в свободной форме, и период полураспада равен 50—60 мин. ЛГ является гликопротеидом и имеет мол. м. 29 000. Углеводный компонент ЛГ включает маннозу, галактозу, фукозу, глюкозамин, галактозамин и сиаловые кислоты. Белковая часть молекулы состоит из α- и β-субъединиц, α-субъединица ЛГ идентична такой же субъединице ТТГ и ФСГ. β-Субъединица ЛГ включает 115 аминокислотных остатков, и углеводные компоненты находятся в положениях 13 и 30.

ЛГ, так же как и ФСГ, циркулирует в крови в несвязанном состоянии, а период полураспада составляет 25—30 мин. При сохранном менструальном цикле ежедневное высвобождение ЛГ составляет 500—1100 мЕД. В постменопаузе скорость образования ЛГ увеличивается и его количество составляет до 3000—3500 мЕД в день.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали роль и значение гонадотропных гормонов в организме женщины (рис. 10). ФСГ стимулирует рост и развитие одного или нескольких примордиальных фолликулов и вызывает пролиферацию клеток гранулезы. Однако овуляция яйцеклетки происходит лишь в присутствии ЛГ или хорионического гонадотропина. Более того, ФСГ и ЛГ выступают как синергисты в период развития фолликула, и в это время тека-клетки активно секретируют эстрогены. Первая фаза цикла характеризуется постоянным незначительным снижением уровня ФСГ в сыворотке крови и повышением содержания ЛГ. В этот же период по мере созревания фолликула отмечается незначительное, но прогрессирующее увеличение содержания эстрогенов в крови. Повышение уровня эстрогенов до критического уровня по механизму положительной обратной связи триггирует высвобождение ФСГ и ЛГ, которые приводят к овуляции. После овуляции отмечается резкое снижение

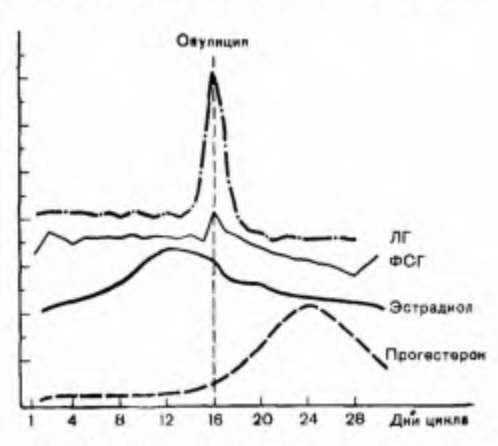


Рис. 10. Нейрогормональная регуляция менструального цикла.

уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке крови. С 12-го дня второй фазы цикла отмечается 2—3-дневное повышение уровня ФСГ в крови, которое инициирует созревание нового фолликула, тогда как концентрация ЛГ в течение всей второй фазы цикла имеет тенденцию к снижению.

Функциональная активность желтого тела обеспечивается влиянием ЛГ. В случае беременности функцию поддержания желтого тела обеспечивает хорионический гонадотропин, который синтезируется трофобластом плаценты. Хорионический гонадотропин имеет структуру, сходную со структурой ЛГ и ФСГ (мол. м. около 36 700). Период полураспада около 8 ч, ежедневное образование в первые 3 мес беременности около 30 мг.

В семенниках ФСГ способствует активации процессов сперматогенеза и вызывает пролиферацию клеток Сертоли (поддерживающие эпителиоциты, сустентоциты) и сперматогенного эпителия. В стимуляции процессов сперматогенеза ФСГ и ЛГ действуют как синергисты и увеличивают синтез белков, связывающих тестостерон, что приводит к повышению проницаемости семенных канальцев для тестостерона. Показано, что в клетках Лейдига под влиянием ФСГ стимулируются процессы образования и увеличения количества рецепторов к ЛГ, благодаря чему повышается чувствительность клеток Лейдига к ЛГ, который является основным модулятором секреции тестостерона.

В желтом теле под влиянием ЛГ усиливаются процессы стероидогенеза на участке конверсии холестерина в прегненолон. Механизм этого действия включает взаимодействие ЛГ со специфическими рецепторами желтого тела, приводящее к активации аденилатциклазы и внутриклеточному повышению уровня цАМФ, который непосредственно или через посредников (протеинкиназа и др.) активирует ферменты, участвующие в биосинтезе прогестерона. Механизм действия ЛГ на клетки Лейдига имеет много общих черт.

Регуляция секреции гонадотропных гормонов осуществляется ЦНС посредством гипоталамуса, в котором синтезируется гонадолиберин, стимулирующий высвобождение как ФСГ, так и ЛГ (схема 20).

Повышение уровня эстрогенов или тестостерона в крови приводит к снижению высвобождения ЛГ. Секреция ФСГ угнетается прогестероном и фолликулостатином у женщин, ингибином у мужчин. Ингибин — белок, синтезируемый клетками Сертоли. Фолликулостатин — аналогичный белковый гормон, как и ингибин у мужчин, синтезируемый гранулезоклеточным слоем яичника. Указанные гормоны оказывают действие на секрецию гонадотропинов на уровне как гипофиза, так и гипоталамуса. В регуляцию секреции и высвобождения гонадотропинов вовлечены также вышележащие отделы ЦНС. Известны случаи так называемой ложной беременности у женщин. Психические расстройства также часто являются причиной нарушения менструального цикла у женщин и снижения потенции у мужчин. Применение в этих

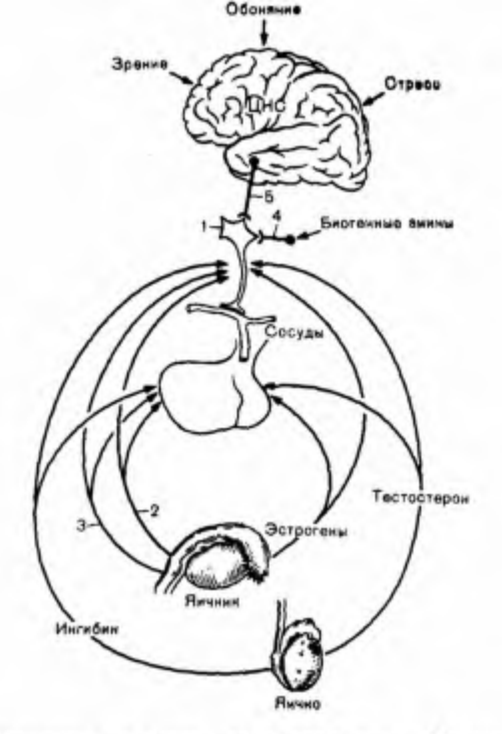


Схема 20. Регуляция секреции гонадотропинов. Механизмы «длинной» цепи обратной связи.

1 — гонадолиберинсекретирующий нейрон; 2 — прогестерон; 3 — фолликулостатин; 4 — адреналин и норадреналин; 5 — холецистокинин и опиоиды.

случаях нейролептиков (аминазин, галоперидол, резерпин) нормализует нарушенную гипоталамо-гипофизарную гонадотропную функцию.

В регуляции секреции гонадотропинов подтверждено существование механизмов «короткой» и «ультракороткой» цепей обратной связи. Так, повышение уровня ЛГ и ФСГ приводит к торможению их синтеза и высвобождения, а повышенная концентрация в гипоталамусе гонадолиберина угнетает его синтез и высвобождение в портальную систему гипофиза. На высвобождение гонадолиберина оказывают влияние катехоламины: дофамин, адреналин и норадреналин. Адреналин и норадреналин стимулируют высвобождение гонадолиберина, тогда как дофамин оказывает такое же действие только у животных, которым предварительно вводились стероидные гормоны. Холецистокинин, гастрин, нейротензин, опиоиды и соматостатин угнетают высвобождение гонадолиберина.

Первичные гонадотропинсекретирующие аденомы гипофиза встречаются крайне редко. Чаще повышение секреции ФСГ или ЛГ, а также развитие аденомы вторичны вследствие первичного

гипогонадизма. Диагностика таких опухолей осуществляется с помощью рентгенографии черепа или компьютерной томографии. Кроме базального определения уровня гонадотропных и половых гормонов в крови, необходимо проводить пробу с гонадолиберином или кломифеном. (см. «Гипопитуитаризм»). Врачебная тактика зависит от размеров аденомы гипофиза.

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм — сравнительно редкое заболевание, развитие которого связано со снижением или полным выключением функции передней доли гипофиза.

Этиология и патогенез. Гипопитуитаризм можно условно подразделить на первичный и вторичный. Первичный гипопитуитаризм является следствием разрушения и врожденного отсутствия всех или некоторых клеток передней доли гипофиза, секретирующих гормоны. Ко вторичному гипопитуитаризму относят те случаи заболевания, когда недостаточность секреции гипофизарных гормонов вызвана поражением гипоталамуса или высших отделов ЦНС. Дифференцировать первичный и вторичный гипопитуитаризм трудно. В некоторых случаях даже патологоанатомическое исследование не дает ответа на этот вопрос.

Недостаточность передней доли гипофиза может проявляться в нарушении секреции только одного из гормонов, например АКТГ, СТГ, ФСГ, ЛГ, ТТГ. Такое нарушение принято называть изолированной недостаточностью.

Изолированная недостаточность какого-либо гормона передней доли гипофиза развивается вследствие поражения гипоталамуса, характеризующегося отсутствием секреции определенного гипоталамического рилизинг-гормона. Чаще всего изолированная недостаточность характерна для нарушений секреции гонадотропинов и СТГ. В большинстве случаев при изолированной недостаточности определенного гормона выявляется субкомпенсированное или компенсированное снижение секреции и других гормонов передней доли гипофиза. Вот почему в клинической картине изолированной недостаточности имеются симптомы недостаточной секреции и других гормонов. Недостаточность передней доли гипофиза проявляется в том случае, когда функционирующих элементов ее остается 30 % и менее. Клиническая картина полного гипопитуитаризма выявляется, когда остаются сохранными менее 10 % функциональных клеток гипофиза.

К развитию гипопитуитаризма приводят следующие заболевания:

1. Аденомы гипофиза, чаще хромофобные, реже базофильные и эозинофильные. Кровоизлияние в гипофизарную аденому или ее инфаркт.

2. Опухоли гипоталамо-гипофизарной области: первичные (краниофарингиома, менингиома, глиома) и вторичные — мета-

стазы злокачественных опухолей другой локализации (рак легких, молочной железы и др.).

3. Гранулематозные заболевания: саркоидоз, болезнь Крисчена — Хенда — Шюллера, гистиоцитоз X, туберкулез, сифилис.

4. Сосудистые нарушения (послеродовые и другие кровотечения, приводящие к длительной гипотонии и спазму сосудов гипофиза, артерииты и аневризмы мозговых сосудов, кровоизлияние в гипофиз, тромбоз кавернозного синуса, синдром острой диссеминированной внутрисосудистой гемокоагуляции).

5. Воспалительные заболевания: энцефалит, базальный менингит (в том числе туберкулезного происхождения), абсцессы, септический тромбоз кавернозного синуса.

6. Повреждения гипоталамо-гипофизарной области (в том числе ятрогенные): травма черепа, гипофизэктомия, облучение гипоталамо-гипофизарной области, синдром «пустого» турецкого седла, имплантация в гипофиз радиоактивного иттрия или золота.

7. Функциональные гипоталамо-гипофизарные нарушения, возникающие вторично при синдроме недостаточного всасывания в кишечнике (малабсорбция), сахарном диабете, голодании, неврогенной анорексии, хронической недостаточности почек; психосоциальный нанизм и др.

8. Врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза.

Гипопитуитаризм развивается в результате деструкции, разрушения передней доли гипофиза или гипоталамуса. Болезнь Симондса и синдром Шиена являются следствием некроза передней доли гипофиза, развивающегося в послеродовом периоде, протекающем с различной патологией (большая кровопотеря, септические состояния и т. п.). При обширном некрозе передней доли гипофиза развивается болезнь Симмондса, при менее глубоком некрозе — синдром Шиена. Как известно, беременность сопровождается гиперплазией передней доли гипофиза («клетки беременности») с увеличением размеров и массы гипофиза, а артериальная гипотония в родовом или послеродовом периоде вследствие большой кровопотери может привести к спазму церебральных (включая гипофизарные) артерий. Степень поражения передней доли гипофиза зависит от длительности спазма сосудов.

Нередко причиной гипопитуитаризма являются дефекты развития гипофиза, которые сочетаются с другой врожденной патологией. Гипоплазия гипофиза клинически протекает с недостаточностью или отсутствием секреции АКТГ и ТТГ. Описаны случаи полной аплазии гипофиза, которая встречается исключительно редко. При аплазии передней доли гипофиза определяются небольших размеров надпочечники, недоразвитие гениталий и атрофия щитовидной железы. Задержка роста, которая встречается у таких больных, представляет большие трудности для лечения, в том числе гормоном роста человека. Наряду с этим имеются признаки поражения и других структур мозга, включая зрительный нерв.

Мероприятия партии и правительства, направленные на дальнейшее улучшение охраны здоровья матери и ребенка, профи-

лактику послеродовых осложнений, привели к тому, что в нашей стране болезнь Симмондса в настоящее время почти не встречается, а синдром Шиена наблюдается очень редко.

Гипопитуитаризм чаще приходится наблюдать при хромофобной аденоме гипофиза, краниофарингиоме и других более редких поражениях гипофиза и гипоталамической области.

Исследования McKay (1965) показывают, что поражения гипофиза в послеродовом периоде имеют четкую корреляцию с нарушением механизмов свертывания крови и сочетаются с такой патологией, как предлежание плаценты. Деструкция гипофиза, по мнению этого автора, происходит вследствие ишемического некроза, развитие которого связано с диссеминированной внутрисосудистой гемокоагуляцией. Распространенность ишемического некроза зависит от состояния сосудов, и при врожденных их аномалиях может развиться тотальный некроз аденогипофиза.

При сахарном диабете на вскрытии в 1—2 % случаев обнаруживается ишемический некроз передней доли гипофиза при отсутствии клинических признаков гипопитуитаризма.

Некроз передней доли гипофиза встречается также при эпидемической геморрагической лихорадке, малярии, гемохроматозе, серповидно-клеточной анемии, эклампсии.

Недостаточность гипофизарных гормонов развивается вследствие поражений гипоталамуса (переломы оснований черепа, сопровождающиеся разрывом сосудистых и нервных путей этой области, параселлярные опухоли, сосудистые аневризмы). Для этих поражений характерна диссоциация секреции пролактина и других тропных гормонов гипофиза, т. е. наличие недостаточности секреции гормонов аденогипофиза при повышенной секреции пролактина. Восстановление кровоснабжения гипоталамуса в этих случаях (развитие коллатералей) сопровождается улучшением секреции тропных гормонов, а иногда полным выздоровлением.

Нарушение функции гипоталамуса наблюдается при недостаточности белкового питания, голодании, нервной анорексии, психосоматическом нанизме. Эти изменения обратимы, и при ликвидации причин, вызвавших перечисленные состояния, восстанавливается секреция гормонов аденогипофиза. При вовлечении в патологический процесс гипоталамической области или задней доли гипофиза к признакам гипопитуитаризма присоединяются симптомы несахарного диабета.

Клиническая картина. При аденоме гипофиза (около 50 % случаев приходится на хромофобные аденомы) на первый план выступают симптомы, развитие которых связано с наличием опухоли: головная боль, битемпоральная гемианопсия, снижение остроты зрения. Наиболее ранним из эндокринных симптомов является снижение гонадотропной функции гипофиза и функции половых желез: снижение либидо и потенции, олиго- и аменорея, выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке, у мужчин — замедление роста волос на лице.

У женщин наиболее частыми причинами гипопитуитаризма

(синдром Шиена) являются патологические роды и осложнения в послеродовом периоде. Клиническая картина синдрома развивается в течение многих лет. Из анамнеза удается установить, что в послеродовом периоде была плохая лактация, нарушился менструальный цикл, началось выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах, постепенно развились бледность кожных покровов, утомляемость, сонливость. Развивается вторичный гипотиреоз. Кожа теряет тургор и имеет восковидный цвет.

При ишемическом некрозе аденогипофиза в первую очередь страдают гонадотропная функция гипофиза и секреция СТГ. Затем развивается недостаточность секреции ТТГ, АКТГ и пролактина. Если не проводится лечение, может наступить смерть от гипогликемической комы, которая развивается даже при нетяжелых интеркуррентных инфекциях. Развитие гипогликемии связано с недостаточностью секреции контринсулярных гормонов, в первую очередь кортикостероидов и СТГ.

При супраселлярных процессах (гранулема, кисты, опухоли: краниофарингиома, глиома в области перекреста зрительных нервов) характерным симптомом наряду с клиникой, описанной выше, являются наличие несахарного диабета, повышенная секреция пролактина, нарушение регуляции температуры, аппетита, сна, т. е. признаки изменения функции гипоталамуса.

Наряду с перечисленными признаками часто наблюдаются и другие симптомы поражения ЦНС: сонливость, потеря интереса к окружающему, изменения личности, психозы.

Недостаточность секреции гонадотропинов в детском возрасте приводит к развитию гипогонадотропного гипогонадизма, ускоренному росту с евнухоидными пропорциями тела и задержкой пубертатного развития. У больных длительно не окостеневают гортанные хрящи, костный возраст отстает от паспортного, наблюдается задержка смены молочных зубов. Изменяется психика больных, многие из них озлоблены из-за физической и половой неполноценности. Подростки мужского пола рано начинают курить и увлекаться спиртными напитками. Снижение секреции гонадотропинов у мужчин сопровождается потерей либидо и потенции, уменьшением размеров яичек, азооспермией, выпадением волос на лице, в подмышечных впадинах, на лобке. У женщин при снижении секреции гонадотропинов уменьшается либидо, нарушается менструальный цикл вплоть до аменореи, выпадают волосы в подмышечных впадинах и на лобке, развивается атрофия половых органов, уменьшаются молочные железы. Клиницистам хорошо известно, что одним из ранних симптомов снижения функции половых желез является понижение обоняния задолго до появления других признаков гипогонадизма.

Недостаточность секреции СТГ в детском возрасте приводит к задержке роста различной степени, тогда как у взрослых специфическая симптоматика отсутствует. Наблюдаются повышение чувствительности к инсулину и тенденция к гипогликемиям.

Недостаточность секреции ТТГ в детском возрасте приводит

к гипотирозу, который сопровождается задержкой физического и психического развития. У взрослых в этих случаях развивается гипотироз, клиническая картина которого не отличается от таковой первичного гипотироза (см. «Заболевания щитовидной железы»). Постоянна анемия, которая может быть микро-, нормо- или макроцитарной. Описаны случаи пернициозной анемии, которая хорошо поддается заместительной терапии тироидными гормонами.

Недостаточность секреции АКТГ является причиной гипоадренокортицизма («белый аддисонизм»). Больные пониженного питания, резко выражена мышечная слабость. Наблюдается повышенная утомляемость, часто возникают тошнота и рвота. Соски молочных желез депигментированы. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются брадикардия, гипотония. Гипогликемические состояния встречаются чаще, чем при аддисоновой болезни. Почти постоянно выявляется гипонатриемия. Различные стрессовые состояния (инфекция, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и др.) приводят к развитию тяжелого коллапса и смерти.

В редких случаях, когда развитию гипопитуитаризма предшествовал сахарный диабет, течение его улучшается, уменьшается потребность в инсулине вплоть до его отмены в связи со снижением секреции контринсулярных гормонов (глюкокортикоиды и СТГ). При поражении гипоталамических центров к сахарному диабету может присоединиться несахарный диабет.

Больные, страдающие гипопитуитаризмом, как правило, нормального питания (истощение наблюдается очень редко), кожа бледная, нежная, оволосение в подмышечных впадинах и на лобке скудное или отсутствует, гениталии (яички и яичники) атрофичны, наблюдается артериальная гипотония. При опухолях гипофиза и супраселлярной области выявляются изменения со стороны глазного дна (бледность или атрофия сосков зрительного нерва), битемпоральная гемианопсия, нарушение функции III или VI пары черепных нервов.

Нередко клиницистам приходится встречаться с синдромом остро развивающегося гипопитуитаризма, вызванным кровоизлиянием в опухоль или инфарктом опухоли гипофиза. Катастрофа возникает внезапно, сопровождается сильной головной болью, коллапсом и комой с наличием менингеальных симптомов, тахикардии и гипотонии. У некоторых больных могут присоединиться симптомы поражения III, IV и VI пар черепных нервов, нарушения зрения (дефекты полей зрения, изменения глазного дна). При поражении гипоталамических областей наблюдается повышение температуры тела и нарушение водного обмена. Правильной диагностике помогают наличие у больного с аденомой гипофиза клинической картины акромегалии, болезни Иценко — Кушинга. Кроме того, рентгенография черепа или компьютерная томография позволяет диагностировать опухоль турецкого седла, повышение внутричерепного давления.

Поражение гипоталамуса может проявляться развитием клини-

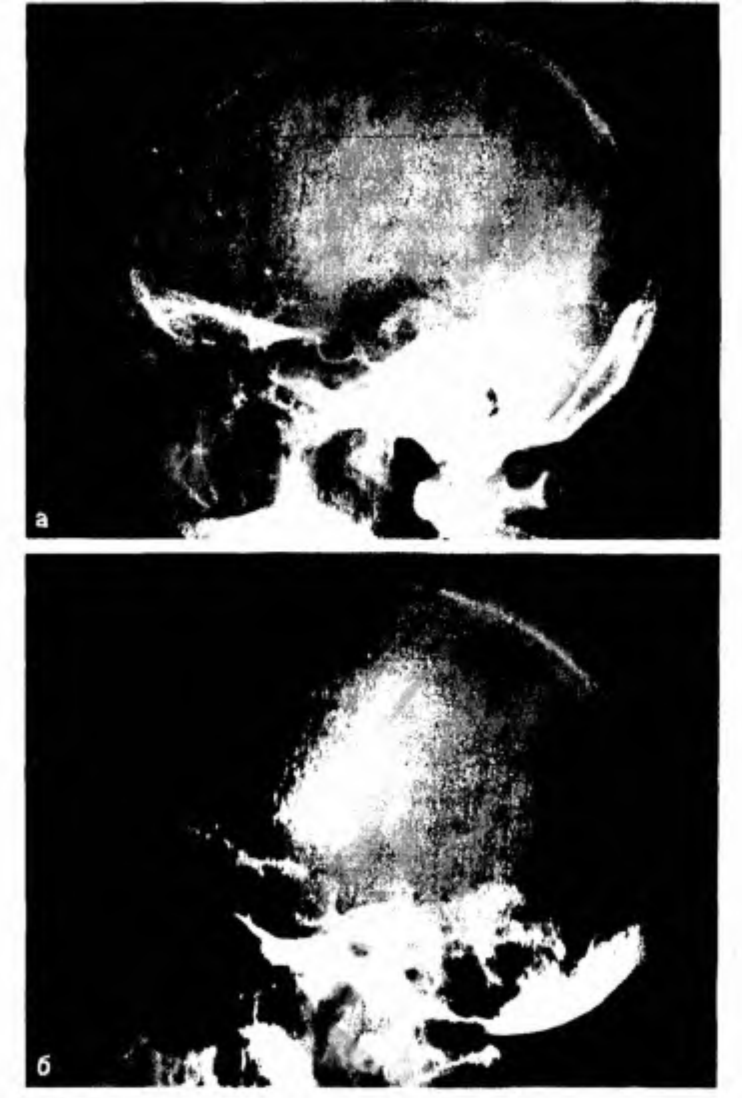


Рис. 11. Рентгенограмма черепа.

а — норма, *б* — аденома гипофиза

ческих синдромов с обязательным наличием ожирения и гипогонадизма: адипозогенитальная дистрофия (синдром Пехкранца — Бабинского — Фрелиха), развитие которой связывается с наличием краниофарингомы и других опухолей, локализованных в области вентромедиального ядра и срединного возвышения гипота-

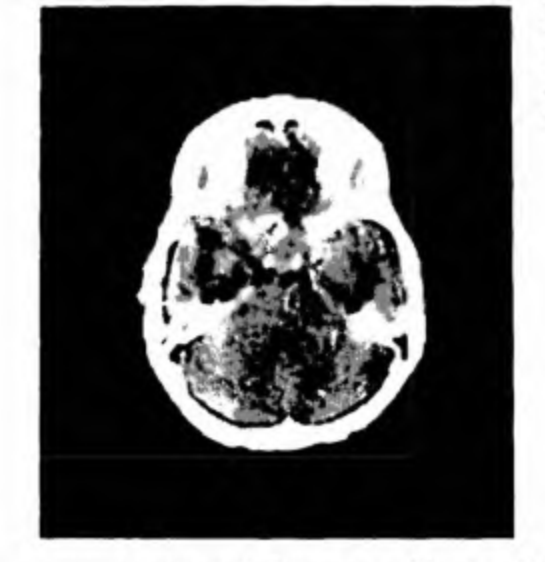


Рис. 12. Компьютерная томограмма. Интра-, супра-, параселлярная опухоль гипофиза. Деструкция боковой стенки турецкого седла слева.

ламуса; синдром Лоренса — Муна — Бидля (ожирение, гипогонадизм, пигментный ретинит, задержка умственного развития, полидактилия, спастическая параплегия), развитие которого связывается также с поражением гипоталамуса, хотя анатомических изменений при этом не обнаруживается. В ряде случаев выявляется аутосомно-доминантный тип наследования заболевания.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Клинический диагноз гипопитуитаризма должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. Для выявления супра- или интраселлярной опухоли применяются рентгенография черепа и области турецкого седла (рис. 11), пневмоэнцефалография, ангиография, компьютерная томография (рис. 12). На серии рентгенограмм в этих случаях удается выявить признаки опухоли гипофиза: двойное или глубокое дно турецкого седла, его увеличение или асимметрия. При краниофарингиоме или остаточных явлениях туберкулезного менингита обнаруживается кальцификация. Изменения глазного дна и полей зрения, как правило, сочетаются с опухолями гипоталамо-гипофизарной области.

Наличие в анамнезе послеродового кровотечения или осложненных родов позволяет заподозрить синдром Шиена. Консультация гинеколога позволяет выявить гипоплазию половых органов, а исследование реакции влагалищного мазка — оценить функцию яичников, в частности эстрогенную. Общий анализ крови позволяет выявить анемию, а биохимическое исследование — повышение уровня холестерина и снижение концентрации белково-связанного йода, характерные для гипотироза.

Наряду с этим необходимо определение уровня гипофизарных гормонов и гормонов периферических желез в крови как при базальных условиях (натощак), так и на фоне проведения различ-

ных стимулирующих проб. Выявление низкого содержания тироидных, половых гормонов или гормонов коры надпочечника в крови еще не свидетельствуют о гипопитуитаризме. При первичном гипотирозе, гипогонадизме или болезни Аддисона концентрация гормонов этих желез в крови также снижена.

Снижение гонадотропной функции гипофиза подтверждается определением уровня гонадотропинов и половых гормонов в крови, а также экскреции их с мочой. Высокий уровень гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) в крови указывает на первичный гипогонадизм. Уточнению характера тестикулярной недостаточности помогает проба с хорионическим гонадотропином, который в большей степени обладает ЛГ-активностью и в меньшей — ФСГ-активностью. Хорионический гонадотропин в дозе 1500—2000 МЕ вводят внутримышечно утром в 1-й и 4-й день проведения пробы. Кровь для определения тестостерона необходимо брать перед каждой инъекцией гонадотропина и через 48 ч после второй инъекции. При первичном гипогонадизме выявляется значительное снижение или отсутствие повышения уровня тестостерона в сыворотке крови, в то время как в норме его уровень поднимается выше верхних границ нормы. При гипогонадотропизме повышение уровня тестостерона составляет около 50 % по сравнению с нормой.

Большую диагностическую ценность представляет проба с кломифеном (клостильбегит), назначение которого противопоказано больным, в анамнезе которых имеются депрессивные состояния. Кломифен специфически связывается с рецепторами к половым гормонам, расположенными в гипоталамической области, и приводит к стимуляции секреции ЛГ и ФСГ. Проба позволяет выявить гонадотропные резервы гипофиза и проводится следующим образом: кломифен назначают в дозе 3 мг на 1 кг массы тела; суточная доза должна быть не более 200 мг; прием ее осуществляется в течение 5 дней. Кровь для определения ФСГ и ЛГ берут до приема препарата, а также на 7-й и 10-й день после его приема. Отсутствие реакции на кломифен позволяет заподозрить гипогонадизм гипофизарного или гипоталамического генеза. Подобное встречается и при невrогенной анорексии, однако с прибавкой массы тела больных нормализуется и ответная реакция на кломифен.

В некоторых случаях уточнению природы вторичного гипогонадизма помогает проба с гонадолиберином, который вводят внутривенно в дозе 2,5 мкг на 1 кг массы тела. В крови определяют уровень ФСГ и ЛГ до введения препарата и в течение 90 мин после введения. В норме пик повышения ЛГ регистрируется на 15—45-й минуте, а максимум подъема ФСГ — на 60—90-й минуте. Повышение гонадотропинов после стимуляции гонадолиберином указывает на наличие третичного гипогонадизма в связи с поражением гипоталамуса. Однако не во всех случаях проба с гонадолиберином позволяет провести дифференциальную диагностику между вторичным и третичным гипогонадизмом. Так,

при неврогенной анорексии, которая не является заболеванием гипоталамуса, в некоторых случаях также отсутствует повышение ФСГ и ЛГ в крови в ответ на введение гонадолиберина.

Недостаточность секреции СТГ подтверждается определением его уровня в сыворотке крови как натощак, так и при проведении различных стимулирующих проб (инсулиновая гипогликемия, инфузия аргинина, введение глюкагона). Исходный уровень СТГ в сыворотке крови ниже 1,5—2 нг/мл следует расценивать как признак недостаточности секреции гормона роста. После введения инсулина в дозе 0,1 ЕД на 1 кг массы тела и падения уровня глюкозы ниже 2,2 ммоль/л (40 мг/100 мл) у практически здоровых лиц отмечается подъем концентрации СТГ выше 10 нг/мл. Повышение уровня СТГ, не достигающее 10 нг/мл, или отсутствие такого повышения указывает на недостаточность секреции СТГ.

Для выявления тиротропной недостаточности гипофиза необходимо определение уровня тироидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови. Высокое содержание тиротропного гормона в крови и низкий уровень тироидных гормонов характерны для первичного гипотироза, тогда как при вторичном гипотирозе выявляется низкая концентрация как ТТГ, так и тироидных гормонов. Кроме того, при вторичном гипотирозе проба с ТТГ — введение 10 ЕД ТТГ в течение 2—3 дней (одной инъекции в большинстве случаев бывает недостаточно) приводит к повышению уровня тироидных гормонов в крови и к увеличению поглощения радиоактивного йода или технеция щитовидной железой. Дифференциальная диагностика вторичного и третичного гипотироза возможна путем проведения описанных выше проб с тиролиберином (см. «Акромегалия и гигантизм»).

Недостаточность секреции АКТГ подтверждается определением уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови и экскреции кортикостероидов с мочой. Низкий уровень АКТГ и концентрация кортизола в крови натощак (9 ч утра) ниже 10 нг/л указывают на наличие недостаточности секреции АКТГ. При первичном гипокортицизме содержание АКТГ в крови резко повышено: кожа и слизистые оболочки у таких больных пигментированы. Для выявления резервов АКТГ проводится проба с инсулином: в ответ на инсулиновую гипогликемию у практически здоровых лиц повышается уровень АКТГ в крови, а содержание кортизола становится выше 590 нмоль/л (22—25 мкг/100 мл).

Внутримышечное введение лизин-вазопрессина (10 ЕД) также стимулирует высвобождение АКТГ с максимумом его концентрации в крови на 60—90 й минуте после введения препарата. Если инсулиновая гипогликемия оказывает стимулирующее действие на уровне гипоталамуса, то действие лизин-вазопрессина осуществляется на уровне гипофиза. Результаты этих проб могут помочь в некоторых случаях при дифференциальной диагностике вторичного и третичного гипокортицизма.

Для подтверждения недостаточности секреции АКТГ проводится проба с метопироном (см. «Болезнь Иценко —

Кушинга»); при гипопитуитаризме характерно отсутствие усиления секреции АКТГ. В случае отсутствия повышения уровня кортизола в крови в период инсулиновой гипогликемии (у больных, страдающих ишемической болезнью сердца и эпилепсией, проводить пробу с инсулином не рекомендуется; ее с успехом можно заменить пробой с глюкагоном) для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипокортицизма ставится проба с АКТГ, вместо которого в настоящее время используется синактен (синтетический АКТГ, содержащий 24 аминокислотных остатка) или гумактид-28 (содержит 28 аминокислотных остатков). При вторичном гипокортицизме после введения синактена (или синактена-депо) отмечается повышение уровня кортизола в крови и экскреции 17-ОКС с мочой. Следует иметь в виду, что пробу с синактеном у больных, длительно страдающих недостаточностью надпочечников, во избежание развития острой надпочечниковой недостаточности необходимо проводить на фоне приема преднизолона (5—10 мг в сутки при использовании синактена-депо).

Дифференциальную диагностику гипопитуитаризма необходимо проводить с неврогенной анорексией, алиментарной дистрофией, при которых также развивается недостаточность функции аденогипофиза и периферических эндокринных желез; синдромом Шмидта (аутоиммунный гипотироз и недостаточность надпочечников); первичной надпочечниковой недостаточностью, для которой характерны гиперпигментация кожных покровов и гиперкалиемия вследствие недостаточности альдостерона; первичной недостаточностью яичников, преждевременная менопауза.

Болезнь Симмондса и неврогенная анорексия сопровождаются кахексией. Если гипофизарная кахексия развивается после родов, то неврогенная анорексия встречается у девушек в возрасте 14—17 лет после психических травм, конфликтных ситуаций, иногда в связи с ограничением приема пищи с целью похудеть. Постоянным признаком является несоответствие между степенью похудания и активностью больных, что не отмечается при синдроме Симмондса. При отсутствии менструации при неврогенной анорексии сохраняются вторичные половые признаки (не изменяется размер молочных желез, волосы на лобке и в подмышечных впадинах). Восстановление аппетита ведет к обратному развитию всех признаков гипопитуитаризма, наблюдаемых у больных с неврогенной анорексией.

Лечение. Лечение гипопитуитаризма проводится с учетом причины, вызвавшей это заболевание. При опухолях гипоталамо-гипофизарной области в зависимости от вида опухоли показано хирургическое вмешательство или лечение с использованием ионизирующей радиации (рентгенотерапия, гамма-терапия, облучение пучком протонов, имплантация радиоактивного иттрия или золота).

Заместительная терапия проводится с учетом недостаточной секреции гипофизарных гормонов и гормонов периферических желез. При недостаточной секреции АКТГ больным назначают глюкокортикоиды; препаратом выбора является кортизол в суточной дозе 10—30 мг. При отсутствии его рекомендуются эквивалентные дозы других глюкокортикоидов (30 мг кортизола соответствуют 7,5 мг преднизолона или преднизона, 37 мг кортизона, 0,75 мг дексаметазона или бетаметазона, 4 мг триамцинолона). С учетом ритма секреции кортизола $^2/_3$ суточной дозы должны приходиться на утренние часы (7—8 ч) и $^1/_3$ — на вечернее время. Наилучшим контролем адекватности заместительной терапии является нормализация уровня кортизола в крови. Для больных, страдающих гипопитуитаризмом, прием минералокортикоидов не рекомендуется в связи с тем, что секреция альдостерона у этих больных не нарушена.

При выпадении гонадотропной функции гипофиза и гипофункции яичек проводится терапия мужскими половыми гормонами (тестостерона-пропионат, тестостерона-энантат, тестэнат, сустанон-250, метилтестостерон или тестобромлецит). У женщин осуществляется циклическая гормональная терапия (эстрогены+прогестерон). Эстрогены назначают в виде этинилэстрадиола от 5 до 20 мкг в день в течение 25 дней и в последующие 5 дней медроксипрогестерон по 5—10 мг в день. Длительная гормональная терапия эстрогенами у женщин, страдающих гипопитуитаризмом, приводит к снижению либидо в связи с полным отсутствием эндогенной секреции андрогенов. Восстановление либидо наблюдается в случае применения небольших доз андрогенов (тестостерона энантат — по 50 мг каждые 1—2 мес).

Лечение кломифеном проводят курсами в течение 5 дней в суточной дозе по 50 мг начиная с 5-го дня менструального цикла. В случае отсутствия эффекта курс лечения необходимо повторить, увеличив дозу препарата до 100—200 мг в день. Обычно лечение кломифеном составляет 5—6 курсов. В случае отсутствия эффекта от кломифена проводят лечение пергоналом (ФСГ, полученный из мочи женщин в постменопаузе) в течение 10—12 дней, с тем чтобы уровень эстрадиола в крови достигал 1200 нг/мл. После этого вводят хорионический гонадотропин, который вызывает овуляцию. У 60—70 % женщин после лечения кломифеном или пергоналом и хорионическим гонадотропином наступает беременность, иногда многоплодная (двойня и более).

При явлениях гипотироза проводят заместительную терапию тироидными гормонами. Препаратом выбора является тироксин в дозе 0,1—0,2 мг в день. При отсутствии его рекомендуется применять новотирол, тиреотом, тиреокомб, тиреоидин. Для предупреждения развития острой надпочечниковой недостаточности лечение тироидными гормонами необходимо начинать лишь через 2—3 дня после начала лечения глюкокортикоидами.

У взрослых недостаточность секреции СТГ и пролактина не компенсируется, тогда как у детей для лечения задержки роста,

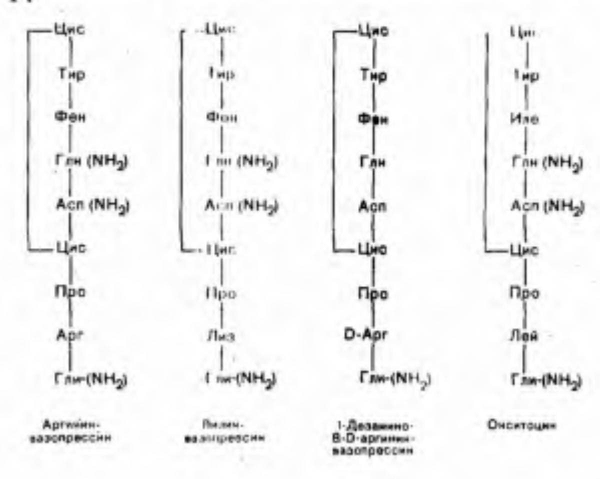
которая сопровождает гипопитуитаризм, показана терапия СТГ и анаболическими стероидами (см. «Гипофизарный нанизм»).

При кровоизлиянии в гипофиз требуется неотложная помощь. У больных, находящихся в коматозном состоянии, наиболее опасны для жизни симптомы недостаточности АКТГ и гормонов коры надпочечников (коллапс, гипотония), поэтому первые лечебные мероприятия должны быть направлены на борьбу с острой надпочечниковой недостаточностью. После взятия крови на содержание кортизола, не ожидая результатов исследования внутривенно вводят 100—150 мг гидрокортизона и инфузируют 5 % глюкозу и изотонический раствор хлорида натрия (более подробно см. «Острая недостаточность коры надпочечников»). При явлениях повышения внутричерепного давления по показаниям производится нейрохирургическая операция с целью декомпрессии, в период которой проводится энергичная терапия глюкокортикоидами.

Прогноз. При проведении адекватной заместительной терапии больные, страдающие гипопитуитаризмом, сохраняют трудоспособность и ведут нормальный образ жизни.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Вазопрессин и окситоцин — гормоны задней доли гипофиза, правильнее их называть нейрогипофизарными гормонами, так как местом образования их является гипоталамус, где локализуются нейросекреторные нейроны. Аксоны этих нейронов достигают задней доли гипофиза, или нейрогипофиза. При микроскопическом исследовании эта часть гипофиза представлена питуицитами, капиллярами, безмиелиновыми нервными волокнами, содержащими нейросекреторные гранулы. Помимо вазопрессина и окситоцина, из задней доли гипофиза выделены соматостатин, тиролиберин и вещество Р.



Вазопрессин, или антидиуретический гормон, является основным веществом, регулирующим осмолярность или осмотическое давление жидкостей организма. Выделение и установление химической структуры показало, что у большинства млекопитающих вазопрессин представлен в виде аргинин-вазопрессина, а у свиньи — лизин-вазопрессина, тогда как аминокислотная последовательность окситоцина в молекуле у разных видов одинакова.

Таким образом, аргинин-вазопрессин, лизин-вазопрессин и окситоцин являются полипептидами, состоящими из 9 аминокислотных остатков, отличающимися друг от друга лишь аминокислотными остатками, расположенными в положениях 3 и 8.

Вазопрессин и окситоцин секретируются нервными клетками супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, а по последним данным, и клетками супрахиазматического ядра. Синтезированные в гипоталамических ядрах гормоны транспортируются по аксонам нейрогипофизарного пучка в заднюю долю гипофиза, где они резервируются «про запас». Транспорт гормонов по аксонам осуществляется в виде гранул, в состав которых входят также специфические белки — нейрофизины (мол. м. около 10 000). Скорость транспорта гранул гормонов по аксонам составляет 2—3 мм в час. Высвобождение вазопрессина из гранул осуществляется путем экзоцитоза. Не исключено, что вазопрессин может высвобождаться не только в кровь, но и в спинномозговую жидкость.

Секрецию вазопрессина стимулируют повышение осмолярности жидкостей организма, гипокалиемия, гипокальциемия, увеличение концентрации натрия в спинномозговой жидкости, уменьшение объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости, снижение артериального давления, стимуляция ренин-ангиотензинной системы, ß-адренергические и холинергические вещества, повышение температуры тела и гипоталамуса. Секреция вазопрессина угнетается при снижении концентрации натрия в спинномозговой жидкости, повышении артериального давления и увеличении объема крови, снижении температуры тела и в области гипоталамуса, приеме антихолинергических веществ, ß-адренергических блокаторов, α-адренергических стимуляторов и угнетении ренин-ангиотензинной системы.

Период полураспада вазопрессина в среднем составляет около 7,3 мин (от 1,1 до 24,1 мин) как у практически здоровых лиц, так и у больных гипофизарным несахарным диабетом и нефрогенным несахарным диабетом.

Точкой приложения действия вазопрессина являются дистальные отделы канальцев почек, где под его влиянием повышается проницаемость клеточных мембран для воды, что приводит к увеличению ее реабсорбции. Внутриклеточным медиатором антидиуретического действия вазопрессина является цАМФ.

Вазопрессин стимулирует синтез PgE, которые ингибируют влияние гормона на активность аденилатциклазы и таким образом

снижают антидиуретический эффект вазопрессина. Назначение ингибитора простагландинов — индометацина потенцирует антидиуретическое действие вазопрессина. Синтез простагландинов стимулируется также ангиотензином, брадикинином, которые несомненно участвуют в модификации действия вазопрессина на почки.

Биологическое действие окситоцина, который, как и вазопрессин, секретируется в гипоталамусе, направлено на стимуляцию сокращения мышц матки и миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочной железы, что обеспечивает поступление молока из альвеол в протоки железы. В этих основных органах-мишенях (матка и молочные железы) выявляются рецепторы, связывающие окситоцин. Ионы марганца и магния усиливают процессы взаимодействия окситоцина с соответствующими рецепторами.

Рецепторы к окситоцину, кроме молочных желез и матки, выявляются также в почках и гипоталамусе, а к вазопрессину — в стенках артерий, дистальных отделах канальцев почек и гипоталамусе.

Механизм действия окситоцина, как и вазопрессина, опосредуется аденилатциклазной системой в условиях обязательного присутствия ионов кальция и магния. Определенное место отводится взаимодействию этих гормонов и простагландинов. Так, показано, что физиологический ответ матки на окситоцин зависит от присутствия простагландинов.

Инактивация окситоцина и вазопрессина осуществляется главным образом почками (40 %) и печенью (около 50 %). Экзогенно введенный вазопрессин частично (10—20 %) экскретируется с мочой в биологически активной форме. При почечной форме несахарного диабета вследствие ухудшения связывания вазопрессина с рецепторами количество экскретируемого вазопрессина увеличивается. В процессах инактивации окситоцина определенное место занимает также молочная железа.

Несахарный диабет (недостаточность секреции вазопрессина)

Несахарный диабет — заболевание, связанное с нарушением синтеза, транспортировки и высвобождения вазопрессина. Для несахарного диабета характерны жажда и экскреция большого количества мочи с низкой относительной плотностью. Прием большого количества жидкости является компенсаторной реакцией для предупреждения дегидратации и гиперосмолярности в организме.

Этиология и патогенез. От 30 до 50 % всех случаев несахарного диабета являются так называемыми первичными (идиопатическими) формами его. Среди них определенное число случаев относится к семейным формам несахарного диабета, при которых гипоталамические ядра теряют способность к биосинтезу вазопрессина. Однако нельзя исключить, что причиной таких форм за-

болевания могут быть различные вирусные или «дегенеративные» заболевания, приводящие к нарушению нейросекреторной функции гипоталамуса.

У 25—30 % больных развитие несахарного диабета связано с наличием первичной или вторичной опухоли в области гипоталамуса. Супраселлярно растущая опухоль гипофиза, сдавливая гипоталамус, также может быть причиной развития несахарного диабета. Среди первичных опухолей гипоталамуса наиболее частыми причинами заболевания являются краниофарингиома, менингиома, глиома, а также метастазы бронхогенного рака или рака молочной железы в область гипоталамуса, контролирующую секрецию вазопрессина.

Недостаточность секреции вазопрессина может быть следствием перенесенного базального менингита, энцефалита, сифилиса, травмы с переломом основания черепа, аневризмы сосудов, саркоидоза, гистиоцитоза и других поражений гипоталамической области. Несахарный диабет при переломах основания черепа продолжается 7—14 дней, а после нейрохирургических операций (криохирургия, имплантация радиоактивного иттрия, гипофизэктомия) — от нескольких недель до 1 года.

В норме вазопрессин выделяется постоянно, поддерживая осмотическое давление плазмы на уровне около 285 мосмоль/кг. Падение осмотического давления плазмы ниже 280 мосмоль/кг ингибирует секрецию вазопрессина, тогда как подъем выше 288 мосмоль/кг стимулирует синтез и высвобождение гормона. Гипоталамические осморецепторы улавливают минимальные изменения осмотического давления плазмы и объема внутриклеточной жидкости и передают эту информацию в супраоптическое ядро гипоталамуса, секретирующее вазопрессин.

Клиническая картина. Основными клиническими симптомами болезни являются полиурия, полидипсия и связанное с ними нарушение сна. Заболевание одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, обычно в возрасте 12—15 лет, и характеризуется острым началом. Выделение мочи колеблется от 5 до 20 л в сутки, ее относительная плотность — от 1,001 до 1,003. Попытка уменьшить полиурию ограничением приема жидкости приводит к сильной жажде и дегидратации организма.

Диагноз и дифференциальная диагностика. В первую очередь гипофизарный несахарный диабет необходимо отличать от нефрогенного несахарного диабета, для которого характерна резистентность к действию вазопрессина. Это семейное заболевание, наследуемое сцепленно с полом, при котором уровень вазопрессина в крови выше, чем в норме. Патогенез нефрогенного несахарного диабета связан с патологией рецепторов к вазопрессину, при которой гормонорецепторное взаимодействие не приводит к образованию вторичного мессенджера, каким является цАМФ. Заболевание проявляется у новорожденных дегидратацией, рвотой, повышением температуры. Моча при этом имеет низкую относительную плотность.

Психогенная полидипсия также сопровождается полиурией. Если для несахарного диабета характерны острое начало болезни, никтурия, предпочтение холодной воды, то при психогенной полидипсии эти симптомы отсутствуют. Эта патология встречается почти исключительно у женщин после наступления менопаузы. Ограничение приема жидкости у больных с гипофизарным несахарным диабетом в отличие от больных психогенной полидипсией быстро повышает осмолярность плазмы до 290 мосмоль/кг и более (достоверный признак дегидратации). Кроме того, назначение лизин-вазопрессина больным с психогенной полидипсией не вызывает уменьшения диуреза, тогда как у больных гипофизарным несахарным диабетом прием этого препарата дает значительный эффект.

Хроническая почечная недостаточность и хронический пиелонефрит часто сопровождаются полиурией. При хронической почечной недостаточности выявляется повышение уровня мочевины, креатинина в плазме крови. При хроническом пиелонефрите обнаруживаются лейкоцитурия и бактериурия.

Полиурия при сахарном диабете связана с повышением выделения глюкозы (осмотический диурез).

Для диагностики гипофизарного несахарного диабета предложена проба с воздержанием от приема жидкости в течение 8 ч. Если до проведения пробы больные получали адиурекрин или другие препараты, содержащие вазопрессин или его аналоги (десмопрессин), то прием препаратов должен быть прекращен по крайней мере за 24 ч до проведения пробы. Прием хлорпропамида должен быть прекращен за 3 дня до пробы. Проба проводится только в дневное время. У практически здоровых людей в период проведения пробы осмолярность плазмы повышается с 280—288 до 286—294 мосмоль/кг, а осмолярность мочи — с 155—889 до 828—1158 мосмоль/кг, тогда как при гипофизарном несахарном диабете осмолярность плазмы повышается с 289—305 до 302—310 мосмоль/кг, а мочи — с 83—162 до 207—337 мосмоль/кг. Если в период проведения пробы больной теряет более чем 3 % массы тела, а осмолярность плазмы при этом составляет выше 300 мосмоль/кг, проведение пробы должно быть прервано. В конце пробы больному необходимо дать «понюшку» адиурекрина или внутримышечно ввести антидиуретический гормон и разрешается выпить воды.

Лечение. Основным в терапии гипофизарного несахарного диабета является прием адиурекрина (высушенная задняя доля гипофиза свиньи или быка), или синтетического препарата лизин-вазопрессина или его аналога — десмопрессина, ДДАВП. Порошок адиурекрина применяется в виде «понюшки» интраназально, однако длительный прием препарата приводит к хроническому риниту, атрофии слизистой оболочки носа, бронхоспазму и иногда к фиброзу легких, поэтому применение этого препарата ограничено.

Синтетический препарат лизин-вазопрессин (диапид, концентрация 50 ЕД/мл) применяется в виде распыления (спрей) в нос.

Аналог вазопрессина ДДАВП, обладающий большей антидиуретической активностью и имеющий более продолжительный период полураспада, применяется интраназально в дозе 10—20 мкг (для взрослых) и 5 мкг (для детей) 1 или 2 раза в день.

Хлорпропамид — препарат сульфанилмочевины, широко применяемый в терапии инсулиннезависимого сахарного диабета, также эффективен при гипофизарном несахарном диабете. Он усиливает высвобождение вазопрессина и повышает чувствительность канальцев почек к действию вазопрессина, т. е. потенцирует действие гормона. Не исключено, что этот эффект осуществляется через улучшение гормонорецепторного взаимодействия и усиление образования цАМФ. Препарат назначается в дозе 100—350 мг 1 раз в день, и эффект сохраняется в течение 3 дней. В случае сочетания сахарного и несахарного диабета доза препарата может быть увеличена до 500 мг в день. При терапии хлорпропамидом у больных могут возникнуть гипогликемические состояния, о чем больные должны быть предупреждены. Для профилактики таких состояний необходимо рекомендовать более частый прием пищи.

Кроме того, у некоторых больных хороший терапевтический эффект может быть достигнут при приеме нейролептического препарата карбамазепина (тегретол). Суточная доза препарата 400—600 мг значительно снижает диурез у больных, страдающих гипофизарным несахарным диабетом. Действие препарата такое же, как и хлорпропамида. Имеются сообщения об успешном применении при этом заболевании клофибрата (атромид S), который широко применяется для лечения гиперлипидемий. Этот препарат может использоваться для самостоятельной терапии или в сочетании с хлорпропамидом, при этом проявляется его синергический эффект. Клофибрат, так же как и хлорпропамид, неэффективен при нефрогенном диабете и оказывает минимальное влияние при психогенной полидипсии.

В тех случаях, когда несахарный диабет развивается вследствие сдавления гипоталамической области опухолями (глиома, менингиома, аденома гипофиза с супраселлярным ростом и др.), рекомендуется хирургическое лечение. В некоторых случаях отмечено исчезновение несахарного диабета через $1-1^1/_2$ ч после операции.

При нефрогенном несахарном диабете рекомендуется терапия диуретиками, которые снижают реабсорбцию натрия в корковом сегменте канальцев и усиливают реабсорбцию жидкости в их дистальных отделах. Кроме того, препараты лития, которые широко применяются при маниакально-депрессивных состояниях, оказывают благоприятное влияние на течение нефрогенного несахарного диабета. Диметилхлортетрациклин (но не другие антибиотики тетрациклинового ряда!) также снижает диурез при нефрогенном несахарном диабете.

Прогноз. При несахарном диабете в общем удовлетворительный, даже если лечение не проводится: при достаточном употреблении воды больные ведут нормальный образ жизни. Необходимо

избегать условий, при которых имеется затруднение в снабжении водой, так как ограничение приема жидкости может привести к гиперосмолярности и дегидратации организма.

Синдром Пархона (синдром избыточной секреции вазопрессина)

Синдром Пархона — сравнительно редкое заболевание, для которого характерна избыточная секреция вазопрессина, несмотря на снижение онкотического и осмотического давления плазмы крови и гипонатриемию. Известно, что при физиологических условиях даже незначительное снижение осмолярности сыворотки приводит к угнетению секреции вазопрессина и образованию менее концентрированной мочи. При полном отсутствии вазопрессина почки экскретируют до 20 л мочи в день, что составляет 15 % от общей гломерулярной фильтрации. Этим механизмом осмолярность плазмы поддерживается в пределах физиологической нормы.

Избыточная секреция вазопрессина встречается при нарушении центральных механизмов его образования и секреции, травме черепа, опухолях мозга и гипофиза, менингите, энцефалите, полиомиелите, сердечно-сосудистых заболеваниях, гипотирозе, злокачественных опухолях, секретирующих вазопрессин (овсяноклеточный рак легких) и других патологических состояниях.

При избыточной секреции вазопрессина, несмотря на значительную гипонатриемию и гипоосмолярность плазмы, почки продолжают выделять концентрированную мочу, что приводит к повышенной ретенции жидкости в организме и к еще большему разведению электролитов плазмы. Концентрация натрия в плазме крови обычно ниже 120 ммоль/л, причем общее содержание натрия в организме остается в пределах нормы. Падение содержания натрия в плазме ниже 110 ммоль/л и осмолярности плазмы ниже 250 мосмоль/кг сопровождается сонливостью, апатией, дезориентацией, спазмами мышц вплоть до судорог, отсутствием аппетита, тошнотой, понижением температуры тела, арефлексией, псевдобульбарным параличом. При дальнейшем снижении содержания натрия в крови наступает кома. Развитие перечисленных признаков связано с отеком мозга.

Гипонатриемию и гипоосмолярность, вызванную избытком секреции вазопрессина, следует дифференцировать от других патологических состояний, сопровождающихся также симптомами гипонатриемии: сердечно-сосудистой недостаточности, нефротического синдрома, цирроза печени и др.

Фармакологические препараты, которые повышают секрецию вазопрессина (хлорпропамид, клофибрат, барбитураты, анальгетики, противоопухолевые препараты — винкристин) или усиливают его действие на почки (диуретики, хлорпропамид, клофибрат, карбамазепин, соли лития, диметилхлортетрациклин), способствуют развитию гипонатриемии. Снижение дозы или отмена препарата восстанавливает водно-солевой баланс в организме.

Кроме того, необходимо отличать такие состояния, связанные с гипонатриемией и гипоосмолярностью, от псевдогипонатриемии, которая встречается при гиперпротеинемии, а также у больных, получающих маннитол. В этих случаях количество воды на единицу объема крови уменьшено в связи с высокой концентрацией белка и названного лекарственного препарата. Осмолярность плазмы при этом сохраняется в пределах нормы.

При гипотирозе снижается экскреция воды почками и гипонатриемия выявляется часто, особенно при микседематозной коме. Уровень вазопрессина в сыворотке крови у этих больных может быть умеренно повышен.

Наконец, как указывалось выше, увеличение уровня вазопрессина в сыворотке крови возможно при различных опухолях, секретирующих антидиуретический гормон (АДГ): синдром нерегулируемой секреции АДГ, эктопированный АДГ-синдром, синдром интоксикации водой. Такую возможность необходимо учитывать в тех случаях, когда исключены все причины, ведущие к гипонатриемии. Чаще это наблюдается при бронхогенном раке, но возможна опухоль и другой локализации (рак поджелудочной железы, мочеточника, предстательной железы, тимома, лимфома и др.). Следует иметь в виду, что часто такие опухоли секретируют не только вазопрессин, но и АКТГ, в связи с чем у больных появляется гиперпигментация, позволяющая заподозрить недостаточность надпочечников. Однако определение уровня кортизола в крови и экскреции кортикостероидов с мочой указывает не на недостаточность, а на повышение функции коры надпочечников.

Лечение. Во всех случаях необходимо ограничить прием жидкости до 500—1000 мл в день. Выполнение этой рекомендации приводит к нормализации содержания натрия в сыворотке крови и к улучшению общего состояния. Для более быстрой нормализации баланса электролитов на несколько дней можно рекомендовать прием препаратов калия (панангин, хлорид калия). При неотложных состояниях (потеря сознания, судороги, кома) больному внутривенно вводят 500 мл 3 % или 5 % раствора хлорида натрия или гипертонический раствор маннитола. Положительный эффект дает прием фуросемида.

У больных с синдромом нерегулируемой секреции АДГ, кроме ограничения приема жидкости, необходимо проводить исследования для выявления опухоли, своевременное удаление которой или радиотерапия оказывают благоприятное влияние и на течение гипонатриемии. Кроме того, для ингибирования влияния вазопрессина на почки назначают демеклоциклин (декломицин) в дозе до 1,2 г в день, под влиянием которого развивается обратимая форма нефрогенного несахарного диабета. Препарат оказывает токсическое влияние на паренхиму почек, поэтому в период его приема необходимы частые исследования мочи. Таким же, хотя менее выраженным, свойством обладают препараты лития (карбонат лития).

Глава IV

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

БИОСИНТЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Щитовидная железа, располагающаяся на передней поверхности трахеи, между щитовидным хрящом и 5—6-м трахейными кольцами, является единственным органом, синтезирующим органические вещества, содержащие йод.

Синтез тироидных гормонов осуществляется в фолликулах, которые представляют собой функциональную и морфологическую единицу щитовидной железы. Форма и размеры фолликулов зависят от функционального состояния железы, их диаметр колеблется от 15 до 500 мкм. Стенки фолликулов состоят из одного слоя эпителиальных клеток (тироцитов), верхушки которых направлены в просвет фолликула, а основания прилежат к базальной мембране. Каждый фолликул окружен сетью капилляров. Волокна симпатической части вегетативной нервной системы (далее — симпатическая нервная система), сопровождающие сосуды, оканчиваются на стенке как капилляров, так и фолликулов. Щитовидная железа получает иннервацию и от парасимпатической части вегетативной нервной системы (далее — парасимпатическая нервная система). Фолликулы (20—40) образуют дольки, отделенные друг от друга соединительной тканью.

Помимо фолликулярных клеток, в щитовидной железе имеются так называемые С-клетки, или парафолликулярные клетки, секретирующие кальцитонин — один из гормонов, регулирующих гомеостаз кальция. Эти клетки выявляются в стенке фолликулов или в интерфолликулярных пространствах.

Полость каждого фолликула заполнена коллоидом, состоящим в основном из тироглобулина — гликопротеида (мол. м. 660 000). Пептидная цепь, образовавшаяся на рибосомах шероховатой эндоплазматической сети тироцита, переносится в цистерны, где формируются вторичные и третичные структуры тироглобулина, а также углеводные компоненты молекулы, которые представлены здесь в основном моносахаридами. Из цистерн шероховатой эндоплазматической сети тироглобулин транспортируется в комплекс Гольджи, где происходит окончательное образование углеводных компонентов. Далее тироглобулин перемещается к апикальной части клетки, образуя пузырьки. Путем экзоцитоза содержимое пузырьков освобождается в просвет фолликула. В нормальных условиях транспорт тироглобулина совершается не только в просвет фолликула, но и в обратном направлении.

Процесс биосинтеза тироидных гормонов (схема 21) можно разделить на четыре стадии.

1. Включение йода в щитовидную железу. Йод в виде органических и неорганических соединений поступает

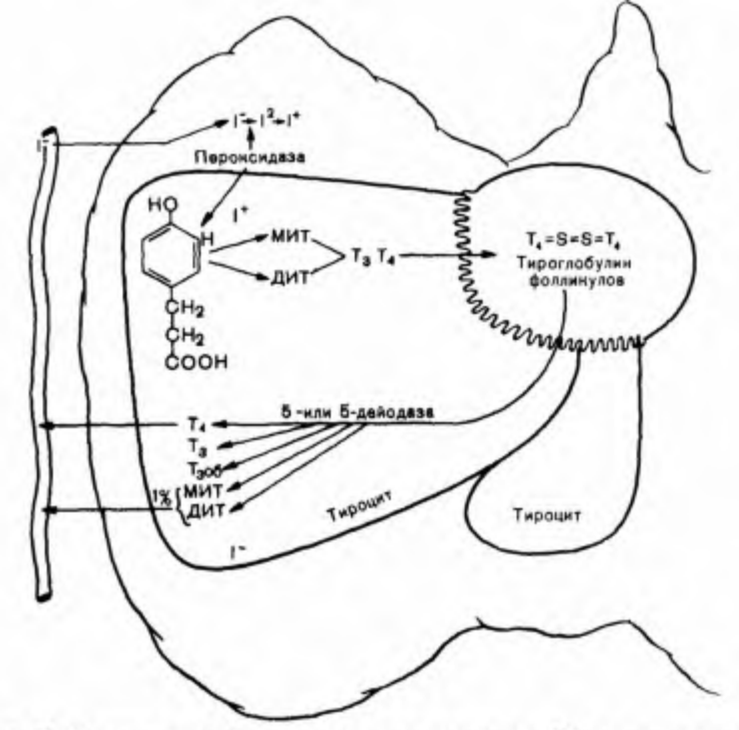


Схема 21. Синтез и секреция тироидных гормонов. Объяснение в тексте.

в желудочно-кишечный тракт с пищей и питьевой водой. Йод всасывается в кишечнике в форме йодидов. Йодиды с током крови достигают щитовидной железы, ткань которой обладает уникальной способностью захватывать и концентрировать йодид со скоростью около 2 мкг в час.

Электронно-микроскопические исследования показали, что уже через 30—40 с после введения ^{125}I отмечается его накопление по периферии просвета фолликула в непосредственной близости от апикальной части клетки. В желудочно-кишечный тракт йодиды секретируются слюнными железами и слизистой оболочкой желудка, где содержание йодидов в 20—60 раз выше, чем в плазме крови.

Клеточные мембраны тироцитов, осуществляющие захват йодидов (I^-), не могут отличать моновалентные анионы один от другого и поэтому способны захватывать наряду с йодидом и другие анионы, несущие отрицательный заряд: SCN^-, ClO^-_4, TcO^-_4. Если в организм избыточно поступают эти анионы, происходит их накопление в щитовидной железе и путем конкуренции угнетается поглощение йодида. В таких случаях недостаточный захват йодидов щитовидной железой приводит к снижению их количества в

этом органе и как следствие этого к недостаточному синтезу тиреоидных гормонов.

Транспорт йодида через мембрану тироцита является активным, требующим энергии процессом, при котором йодид поступает из среды с меньшей концентрацией (плазма крови) в среду с высокой концентрацией (ткань щитовидной железы).

Определенная роль в переносе йодида через мембрану клетки отводится АТФазе. Установлено, что некоторые сердечные гликозиды, угнетающие активность АТФазы в щитовидной и поднижнечелюстных железах, угнетают также транспорт йодида в щитовидную железу. Ионы натрия (Na^+) тоже влияют на транспорт йодида. С одной стороны, Na^+ активирует процессы выхода йодида из клеток щитовидной железы. Одним из возможных переносчиков йодида через клеточную мембрану могут быть фосфолипиды.

Вероятнее всего, перенос йодида через мембрану тироцита осуществляется специфическим, еще не идентифицированным белком. Это предположение подкрепляется тем, что процесс захвата и транспорта йодида находится под генетическим контролем, а также тем, что повышение поглощения йода щитовидной железой под влиянием ТТГ происходит лишь через несколько часов, а не сразу после воздействия гормона.

Встречаются клинические варианты гипотироза, обусловленные недостаточностью образования тироидных гормонов вследствие дефекта в системе, осуществляющей захват йодида из плазмы крови и транспорт его через мембрану тироцита. В таких случаях у обследованных выявляется низкое поглощение введенного в организм радиоактивного йода щитовидной железой, а также низкое содержание его в слюне, желудочном соке или молоке кормящих матерей. В этой связи необходимо отметить, что наряду со щитовидной железой, слюнными железами и слизистой желудка способностью концентрировать йод обладают также и молочные железы, которые могут накапливать йод в 10 раз и более активно по сравнению со щитовидной железой.

2. Органификация йода. Следующим этапом после захвата йода щитовидной железой является синтез тироидных гормонов, который начинается с быстрой фиксации йода в молекулу тирозина. Однако, прежде чем поступивший в щитовидную железу йодид будет использован для синтеза тироидных гормонов, он должен быть окислен до активной формы при помощи фермента йодпероксидазы (пероксидазы) и перекиси водорода (H_2O_2). Пероксидаза (мол. м. 64 000) непосредственно связана с мембраной тироцита. Активированный таким образом йодид (I^+) способен йодировать молекулу тирозина с образованием монойодтирозина (МИТ) или дийодтирозина (ДИТ). При помощи этой пероксидазной системы щитовидная железа использует каждый поступающий в нее атом йода и препятствует возможному возвращению йодида в кровяное русло.

Процесс образования МИТ и ДИТ происходит на боковых

цепях молекулы тироглобулина, несущих тирозиновые остатки. Йодирование тироглобулина осуществляется на границе между апикальной частью тироцита и коллоидом, содержащимся в просвете фолликула.

Широко применяемые для лечения диффузного токсического зоба тиростатические препараты (метилтиоурацил, пропилтиоурацил, мерказолил, метимазол) оказывают терапевтическое действие через угнетение активности пероксидазы, блокируя таким образом образование тироидных гормонов.

3. Процесс конденсации. В заключительной стадии гормоносинтеза МИТ и ДИТ под влиянием окислительных ферментов конденсируются с образованием биологически активных тироидных гормонов: трийодтиронина — T_3 и тироксина — T_4. При конденсации двух субъединиц ДИТ образуется T_4; если происходит конденсирование между субъединицами ДИТ и МИТ, образуется T_3.

Специфические ферменты, с помощью которых осуществляется этот процесс, еще не идентицированы. Некоторые исследователи считают, что он контролируется, как и образование МИТ и ДИТ, пероксидазой. Однако имеются данные, что ферменты конденсации отличаются от пероксидазы. Хотя и редко, но встречаются случаи гипотироза, когда процесс биосинтеза тироидных гормонов протекает нормально лишь до стадии конденсации, в то время как процесс образования T_3 и T_4 резко заторможен. Образование и конденсация МИТ и ДИТ происходят на мембране в апикальной части тироцита, где локализуется также пероксидаза. Образовавшиеся таким образом на молекуле тироглобулина T_3 и T_4 перемещаются в просвет фолликула, где и накапливаются. Бóльшая часть фолликулов щитовидной железы предназначена для хранения тироглобулина, и количество тироидных гормонов таково, что если полностью блокировать биосинтез гормонов, то запасов T_3 и T_4 будет вполне достаточно для поддержания эутироидного состояния более месяца. Считается, что тиростатические препараты ингибируют пероксидазу и блокируют образование тироидных гормонов не только в стадии образования МИТ и ДИТ, но даже в большей степени в стадии образования T_3 и T_4.

4. Высвобождение гормонов щитовидной железы. При снижении уровня тироидных гормонов в сыворотке крови «срабатывают» центры, контролирующие секрецию тиротропного гормона и приводящие к стимуляции освобождения ТТГ, который, связываясь с рецепторами щитовидной железы, активирует аденилатциклазу и увеличивает образование цАМФ. Действие цАМФ на освобождение тироидных гормонов осуществляется через активирование (или синтез) ферментов, контролирующих протеолиз, и путем непосредственного влияния на процессы транспорта тироглобулина из просвета фолликула к лизосомам клетки, осуществляющим протеолиз тироглобулина. Уже через 10 мин после действия ТТГ в апикальной части тироцитов образуются псевдоподии, которые путем эндоцитоза захватывают капельку

коллоида. Почти одновременно с началом эндоцитоза коллоида также под влиянием ТТГ плотные гранулы, по существу являющиеся лизосомами, мигрируют от базальной мембраны к апикальной части клетки и сливаются с капельками коллоида, образуя фаголизосомы, которые содержат эстеразу и фосфатазу, но преимущественно катептические протеазы. В результате гидролиза тиреоглобулина высвобождаются T_3, T_4, свободные аминокислоты, которые поступают в периваскулярное пространство, а лизосомальные белки остаются в клетке.

В процессе гидролиза тироглобулина наряду с T_3 и T_4 происходит высвобождение МИТ и ДИТ, которые подвергаются дейодированию под действием йодтирозиндейодазы. Высвободившийся таким образом йодид вновь используется щитовидной железой в биосинтезе тироидных гормонов. В случае снижения активности фермента йодтирозиндейодазы не происходит дейодирования МИТ и ДИТ, и они в избыточном количестве поступают в кровь и выделяются с мочой. Вследствие избыточной потери йода с мочой (в форме МИТ и ДИТ) появляется отрицательный баланс йода в организме, что приводит к недостатку йода, необходимого для биосинтеза тироидных гормонов и развитию гипотироза.

Сравнительно недавно было показано, что йодная недостаточность сама по себе приводит к развитию зоба и нарушению функции щитовидной железы, причем выраженность этих нарушений находится в прямой зависимости от степени йодной недостаточности в организме.

Поступившие из щитовидной железы в кровь T_3 и T_4 связываются с белками сыворотки крови, осуществляющими транспортную функцию.

Тироксинсвязывающий глобулин связывает и транспортирует 75 % тироксина и 85 % трийодтиронина. Тироксинсвязывающий глобулин имеет период полураспада 5 дней и скорость разрушения около 15 мг/сут. Концентрация тироксинсвязывающего глобулина в крови составляет 1,6 мг/100 мл. Тироксинсвязывающий глобулин более крепко связывает тироксин, в то время как связь с трийодтиронином в 4—5 раз слабее по сравнению с T_4.

Тироксинсвязывающий преальбумин имеет период полураспада 2 дня и скорость разрушения 650 мг/сут. Концентрация тироксинсвязывающего преальмубина в сыворотке крови составляет 25 мг/100 мл. Этот белок связывает около 15 % T_4 и менее 5 % T_3. Прочность связи тироксинсвязывающего преальбумина с тироксином значительно уступает связи тироксинсвязывающего глобулина с T_4. Связь же тироксинсвязывающего преальбумина с T_3 очень слабая.

Альбумин имеет период полураспада 15 дней, скорость разрушения 7000 мг/сут. В связи с высокой концентрацией в сыворотке крови (3500 мг/100 мл) альбумин обладает огромной связывающей способностью и связывает около 10 % T_4 и столько же T_3.

Таким образом, бóльшая часть тироидных гормонов, а именно 99,97 % T_4 и 99,7 % T_3, находится в связанной с белками крови

форме. Свободная фракция составляет лишь 0,03 % для T_4 и 0,3 % для T_3, и именно она обусловливает биологическое действие тироидных гормонов.

Необходимо отметить, что встречаются наследственные заболевания, при которых нарушается синтез транспортных белков. Их изменение выражается либо увеличением количества белков в 3—5 раз, либо их снижением вплоть до полного отсутствия, либо возникновением чрезмерно прочной связи между тироксином и белком.

Роль белков, связывающих тироидные гормоны, в организме велика. Они связывают избыточное количество этих гормонов, ограничивая в строгих пределах фракцию свободных гормонов, и тем самым, с одной стороны, предупреждают потерю их через выделительную систему (печень и почки), а с другой — регулируют скорость доставки тироидных гормонов на периферию, где они оказывают основное метаболическое действие.

Чем вызвано наличие нескольких видов тироксинсвязывающих белков? Тироксинсвязывающий глобулин, как указано выше, связывает наиболее прочно по сравнению с другими белками как T_4, так и T_3 и является стабильным, относительно инертным резервуаром тироидных гормонов. Тироксинсвязывающий преальбумин и альбумин представляют собой как бы лабильную фракцию тироидных гормонов, способную поставить при различных стрессовых ситуациях необходимое количество свободных тироидных гормонов. Различная степень связывания T_3 и T_4 с тироксинсвязывающим глобулином объясняет, хотя бы частично, более быстрое периферическое действие T_3.

Среди тироидных гормонов наибольшее биологическое значение имеют T_4 и T_3, причем T_3 активнее T_4 в 4—5 раз. В течение длительного времени считалось, что T_4 и T_3 в равной степени принимают участие в обмене веществ. Однако было показано, что на периферии T_4 конвертируется (переходит) в T_3 и биологическое действие тироидных гормонов более чем на 90—92 % осуществляется за счет T_3. Использование радиоиммунологического метода для определения концентрации T_3 в сыворотке крови позволило установить, что около 80 % циркулирующего T_3 является производным от T_4 вследствие его периферического монодейодирования и только 20 % T_3 сыворотки непосредственно образуются в щитовидной железе. Таким образом, основная роль тироксина в организме заключается в том, что он является своего рода источником или, правильнее, прогормоном T_3. В процессе монодейодирования T_4 конвертируется как в T_3, так и в обратный, риверсивный трийодтиронин, являющийся биологически неактивным гормоном. К настоящему времени неизвестны факторы, лимитирующие и определяющие в каждом конкретном случае конверсию T_4 в T_3 или в обратный T_3. Полагают, что эти вещества являются ферментами цитоплазмы клеток. При последующем дейодировании как T_3, так и обратного T_3 образуются другие йодированные тиронины: 3,5-дийодтиронин, 3,3′-дийодтиронин, 3′,5′-дийодтиронин, 3′-монойод-

тиронин, 3 монойодтиронин и, наконец, нейодированные тиронины. Метаболизм T_4 осуществляется путем не только последовательного дейодирования, но и разрыва связей между двумя ароматическими кольцами с образованием ДИТ.

Хорошо известно, что тироидные гормоны необходимы для нормального роста и развития организма. У человека снижение биосинтеза и секреции этих гормонов приводит к задержке физического и психического развития, а также к нарушению дифференцировки скелета и ЦНС.

Биологическое действие гормонов щитовидной железы осуществляется путем регуляции белкового синтеза. Первым этапом в механизме действия тироидных гормонов является связывание гормонов с соответствующим рецептором.

В настоящее время установлено, что 34 % T_4, секретируемого щитовидной железой, в тканях организма конвертируется в T_3, а 42 % — в обратный T_3; остальная часть T_4 участвует в обменных процессах, разрушается и экскретируется из организма. В течение суток количество образовавшегося T_4 составляет 100 нмоль, а T_3 — 34 нмоль.

Обратный T_3 образуется в количестве 42 нмоль/сут, и только 5 % его секретируются щитовидной железой, а 95 % образуются из T_4 вследствие его конверсии в периферических тканях.

Концентрация T_4 в сыворотке крови составляет 8 мкг/100 мл (100 нмоль/л), T_3 — 120 нг/100 мл (1,8 нмоль/л) и обратного T_3 — около 40 нг/100 мл (0,61 нмоль/л). Показано, что через 30 мин после внутривенного введения T_3 связывается ядрами печени и почек крыс. В дальнейшем происходит диссоциация T_3 из связи с ядерными рецепторами. Определена природа тироидных рецепторов: это белок, не относящийся к гистонам (мол. м. 50 500). Время диссоциации T_3 из связи с ядерными рецепторами составляет около 15 мин, а период полураспада T_3 в плазме — около 16 ч. Связывание T_3 ядерными рецепторами осуществляется без участия каких-либо цитоплазматических переносчиков, которые необходимы в механизме действия стероидных гормонов. Белки цитоплазмы связывают трийодтиронин, но их аффинность к T_3 значительно ниже по сравнению с таковой ядерных рецепторов.

Считается, что T_3 достигает ядра после серии неспецифических взаимодействий со связывающими белками цитоплазмы и проникает в ядро в «свободной», а не в «связанной» форме. Функция белков цитозоля, таким образом, аналогична функции белков плазмы, связывающих тироидные гормоны.

Ядерные рецепторы могут связывать не только T_3, но и T_4. Способность связывать T_4 составляет лишь $^1/_{10}$ способности связывать T_3. Моно- и дийодтирозин не могут вытеснять (замещать) меченый T_3 из его связи с рецепторами. Обратный T_3 почти не обладает способностью к замещению T_3 в соответствующих ядерных рецепторах. В различных тканях количество T_3, связанного с рецепторами, примерно одинаково.

Уровень T_3 в сыворотке находится в равновесии с клеточным пулом T_3. В тканях T_3 связан с рецепторами ядер, и количество T_3, связанного с рецепторами, также находится в соответствующем равновесии с остальным клеточным T_3.

Как уже указывалось в главе I, в норме T_4 специфично взаимодействует с йодтиронинсвязывающей белковой фракцией плазматической мембраны клеток-мишеней, диффундирует в толщу ее, где теряет один атом йода. После этого комплекс диссоциирует с высвобождением T_3. Взаимодействие T_4 с мембраной клетки и превращение в T_3 является «стартером» механизма внутриклеточного действия тироидных гормонов, которое характеризуется изменением активности Na^+ и K^+-АТФазы и 5′-нуклеотидазы, увеличением поглощения кислорода митохондриями. Трансформация энергии в митохондриях происходит с участием Na^+ и K^+-АТФазы. При этом повышается активность РНК полимеразы, путем транскрипции ДНК увеличиваются синтез мРНК и образование специфического белка или фермента в зависимости от ткани-мишени. Этим механизмом можно объяснить влияние гормонов щитовидной железы на дифференцировку органов и тканей, их созревание и на поддержание клеточного обмена веществ.

Хорошо известно, что избыточная функция щитовидной железы (тиротоксикоз) проявляется рядом симптомов, указывающих на повышение активности симпатической нервной системы (тахикардия, тремор, легкая возбудимость и др.). Однако содержание катехоламинов в сыворотке крови понижено при тиротоксикозе и повышено при гипотирозе. Исследования показали, что это действие тироидные гормоны осуществляют через изменение количества соответствующих рецепторов в периферических тканях. В органах, где симпатическая и парасимпатическая нервные системы оказывают антагонистические влияния (скелетные мышцы), при гипертирозе увеличивается количество β-адренергических и уменьшается количество холинергических (мускариновых) рецепторов. В других органах, где симпатическая и парасимпатическая нервные системы не являются антагонистами (слюнные железы), тироидные гормоны увеличивают лишь количество β-адренергических рецепторов, оставляя количество холинергических рецепторов неизменным. В третьих тканях (жировая ткань) тироидные гормоны изменяют активность фосфодиэстеразы. Не исключено, что влияние тироидных гормонов на изменение чувствительности тканей к катехоламинам осуществляется механизмами, функционирующими дистальнее места действия протеинкиназ.

Биосинтез тироидных гормонов осуществляется под контролем ЦНС, гипоталамуса и гипофиза. Эти взаимоотношения представлены на рис. 13.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В диагностике заболеваний щитовидной железы широко применяются многочисленные лабораторные методы, которые можно разделить на следующие группы.

1. Определение концентрации гормонов и других йодированных компонентов сыворотки крови: белковосвязанного йода, бутанолэкстрагируемого йода, общего тироксина (T_4), свободного тироксина, общего трийодтиронина (T_3), свободного трийодтиронина, обратного трийодтиронина (об. T_3), тироксинсвязывающих белков крови (глобулинов и преальбуминов).

2. Определение функциональной активности щитовидной железы: исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, проба с угнетением трийодтиронином, проба с тиролиберином, проба со стимуляцией ТТГ, проба с перхлоратом калия, проба на выявление дефекта захвата йода щитовидной железой.

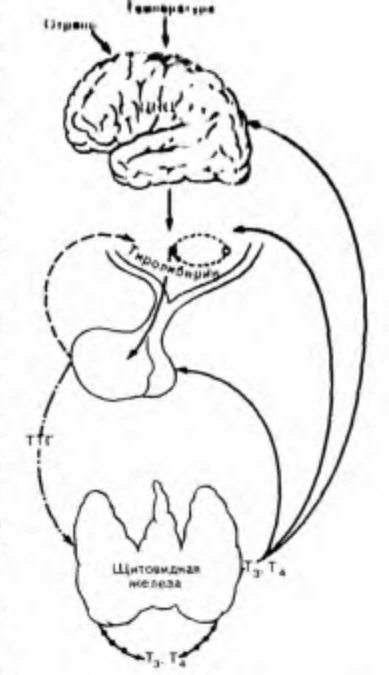


Рис. 13. Регуляция функции щитовидной железы.

3. Пробы, отражающие периферическое действие тироидных гормонов; исследование основного обмена, содержания липидов в сыворотке крови, содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови, измерение времени рефлекса с пяточного (ахиллова) сухожилия (фотомотография, рефлексометрия, рефлексография), электрокардиография, определение содержания цАМФ в сыворотке крови в ответ на введение глюкагона.

4. Определение антител к различным компонентам тканей щитовидной железы: тироглобулину, микросомальной фракции и второму коллоидному антигену; определение тироидстимулирующих антител — иммуноглобулинов.

5. Определение анатомической структуры щитовидной железы: сканирование щитовидной железы с помощью радиоактивного йода или технеция, сканирование с помощью ультразвука, обзорная рентгенография области щитовидной железы, контрастная ангиография, лимфография, биопсия щитовидной железы.

Определение концентрации гормонов и других йодированных компонентов сыворотки крови

Белково-связанный йод. Один из наиболее распространенных способов определения концентрации тироидных гормонов в крови основан на определении химическим способом общего количества йода, связанного с белками крови. К сожалению, этим методом

определяется не только связанный с белком тироксин, который в норме составляет около 90 % белково-связанного йода, но и другие йодированные белки: йодированный альбумин и тироглобулин, концентрация которых изменяется при различных нарушениях биосинтеза тироидных гормонов. Содержание белково-связанного йода в сыворотке крови практически здоровых лиц составляет 6—8 мкг/100 мл.

Бутанолэкстрагируемый йод. Показатель содержания гормонов щитовидной железы (T_4 и T_3), которое у практически здоровых лиц составляет 3,5—6,5 мкг/100 мл.

Общий тироксин (T_4). По данным радиоиммунологического исследования, концентрация тироксина в сыворотке крови взрослых практически здоровых лиц составляет от 5 до 10 мкг/100 мл. Этот метод был модифицирован для определения тироксина в капле крови, зафиксированной на фильтровальной бумаге, и в настоящее время широко применяется для выявления гипотироза у новорожденных. Тироксин в сыворотке плода в течение первой половины беременности неопределяем или находится на границе чувствительности метода. Отмечается значительное повышение его содержания к концу внутриутробного развития, достигающее уровня минимальных значений, характерных для здорового взрослого человека. В первые часы после рождения содержание тироксина начинает повышаться, и ко 2—3-му дню постнатального периода содержание тироксина в сыворотке крови почти не отличается от его уровней, наблюдаемых у взрослых. После 6-летнего возраста концентрация тироксина в крови соответствует его уровню в крови взрослых. После 60—65 лет содержание тироксина в крови незначительно снижается.

Свободный тироксин. Как отмечалось выше, 99,97 % циркулирующего в крови тироксина находится в связанном с белками состоянии. У практически здоровых лиц содержание свободного тироксина в сыворотке крови составляет от 1,5 до 2,9 нг/100 мл. В практике диагностики заболеваний щитовидной железы и контроля за проводимым лечением используются показатели содержания общего тироксина в сыворотке крови, адекватно отражающие функциональную активность щитовидной железы. Поэтому метод определения свободного тироксина применяется крайне редко.

Общий трийодтиронин (T_3). Для определения концентрации общего T_3 в настоящее время используются радиоиммунологические методы с применением специфической антисыворотки к трийодтиронину, имеющей очень низкую аффинность к тироксину. Концентрация общего T_3 в сыворотке крови примерно в 50 раз ниже уровня тироксина и составляет 65—190 нг/100 мл. По данным некоторых авторов, у мужчин концентрация T_3 в сыворотке крови на 5—10 % выше, чем у женщин. Содержание T_3 в сыворотке крови новорожденных составляет $^1/_4$—$^1/_3$ от его уровня, наблюдаемого у взрослых, но уже в течение 1—2 сут увеличивается до концентрации, выявляемой у взрослых. В раннем детском

возрасте концентрация T_3 несколько уменьшается, затем в подростковом возрасте вновь достигает уровня верхнего человека, а после 65 лет наблюдается более значительное ее снижение по сравнению с уровнем тироксина.

Свободный трийодтиронин. Определяется радиоиммунологическим методом с использованием диализированной сыворотки, и его концентрация в сыворотке крови практически здоровых лиц составляет около 0,4 нг/100 мл. Количественное определение свободного T_3 имеет меньшее диагностическое значение, чем определение общего T_3 в сыворотке крови.

Обратный трийодтиронин (об. T_3). Обратный, или реверсивный, трийодтиронин — гормонально инертное вещество, образуется как продукт конверсии и деградации тироксина. Об. T_3 определяется в сыворотке крови радиоиммунологическим методом, и его концентрация в сыворотке крови практически здоровых лиц составляет 25—80 нг/100 мл. Содержание об. T_3 в сыворотке крови повышено у лиц с диффузным токсическим зобом и снижено у больных с гипотирозом. Уровень об. T_3 резко повышен у новорожденных, и в дальнейшем наблюдается картина, противоположная содержанию T_3, т. е. снижение содержания об. T_3 и повышение T_3 в сыворотке крови, достигающее в течение первой недели концентраций, наблюдаемых у взрослых. Содержание об. T_3 повышается в состояниях, когда становится необходимым сберечь энергию или предохранить организм от перегревания (при остром и хроническом голодании, повышении температуры тела, заболеваниях печени и почек, а также в пожилом и старческом возрасте). Определение сывороточного уровня об. T_3 помогает в диагностике тиротоксикоза и гипотироза, в патогенезе которых основное место принадлежит нарушению конверсии T_4 в T_3.

Тироксинсвязывающие белки крови. Определение количества тироксинсвязывающих белков базируется на способности белков крови связывать тироксин до полного насыщения. Если содержание эндогенного тироксина в крови недостаточно (гипотироз), то добавленный к сыворотке крови экзогенный меченый тироксин будет в большом количестве комплексироваться с белками крови. И наоборот, при высокой концентрации тироксина в крови (диффузный токсический зоб) поглощение экзогенного йодированного тироксина такой сыворотки будет низкое. Для определения тироксинсвязывающих белков крови используются наборы «Тиопак-3» производства фирмы «Амершам». Их количество изменяется при беременности, приеме эстрогенов, андрогенов и других гормонов. Этот метод широко используется в клинической практике как дополнение к определению общего уровня T_3 и T_4 в сыворотке крови.

Кроме того, для определения концентрации тироксинсвязывающих белков в сыворотке крови применяется радиоиммунологический метод. Содержание тироксинсвязывающих белков в крови у практически здоровых лиц при определении этим методом колеблется в пределах от 1,2 до 2,2 мг/100 мл.

Определение функциональной активности щитовидной железы

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. Один из наиболее широко используемых тестов в диагностике заболеваний щитовидной железы. Радиоактивный изотоп йода (^{131}I) в дозе 1—3 мкКи вводится внутривенно или принимается внутрь в виде раствора или в капсуле. Подсчет радиоактивности производят через 2,4 и 24 ч. В норме поглощение радиоактивного йода щитовидной железой через 24 ч составляет от 7 до 30 %. Повышение поглощения йода наблюдается при диффузно-токсическом зобе, снижение при гипотирозе. Скорость поглощения йода щитовидной железой зависит также от насыщения йодом организма, поэтому за месяц до проведения пробы больной не должен получать препаратов, содержащих йод и бром. Период полураспада ^{131}I составляет около 8 дней, поэтому в последнее время более часто применяются другие изотопы: ^{123}I с периодом полураспада 13 ч, ^{132}I — 2,3 ч или ^{99m}Tc — 5 ч. Технеций, как и йод, захватывается щитовидной железой, но затем в отличие от йода не включается в органические соединения. Для диагностики диффузного токсического зоба, так же как и для сканирования, ^{99m}Tc применяется широко, однако для диагностики гипотироза этот изотоп не используется и в таких случаях пользуются ^{131}I.

Проба с угнетением трийодтиронином. Основана на способности тироидных гормонов по принципу обратной связи угнетать секрецию ТТГ. Как результат этого наблюдается снижение поглощения йода щитовидной железой. Больной в течение 7 дней принимает трийодтиронин в дозе 100 мкг в сутки (утром и вечером по 50 мкг). Поглощение йода щитовидной железой определяется до и после окончания приема трийодтиронина. У практически здоровых лиц поглощение йода после приема T_3 снижается на 50 % и более по сравнению с цифрами, полученными до приема препарата.

Пробу с трийодтиронином не рекомендуется проводить больным, страдающим ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, и лицам престарелого возраста, у которых под влиянием экзогенного T_3 может развиться острое «тиротоксическое сердце». Вместо трийодтиронина больные ежедневно принимают в течение 7—10 дней по 3 мг тироксина (утром), после чего проводится повторное определение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой.

При диффузном токсическом зобе, офтальмопатии, тиротоксической аденоме угнетение поглощения йода отсутствует. Следовательно, повышение функции щитовидной железы обусловлено влиянием других факторов, помимо ТТГ. Снижение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой после приема трийодтиронина или тироксина свидетельствует об отсутствии у больного диффузного токсического зоба (тиротоксикоза).

Проба с тиролиберином. Проводится с той же целью, что и

проба с трийодтиронином, но по информативности и отсутствию значительных побочных эффектов превосходит пробу с T_3. Проведение пробы подробно описано в разделе «Акромегалия и гигантизм». Кровь для определения ТТГ, T_3, T_4, тиротоксикостимулирующих иммуноглобулинов, антител к щитовидной железе берут до введения тиролиберина. На 20-й и 60-й минуте после его введения кровь берут только для определения уровня ТТГ, а через 4 ч — для определения содержания T_3 и T_4. У практически здоровых лиц уровень ТТГ в сыворотке крови повышается на 20-й минуте после введения тиролиберина больше чем в 5 раз по сравнению с его исходным уровнем. При диффузном токсическом зобе отсутствует повышение ТТГ в ответ на введение тиролиберина, тогда как при первичном гипотирозе ответ на тиролиберин выше, чем в норме, и концентрация ТТГ в сыворотке крови может увеличиваться в 20—25 раз по сравнению с исходной, которая выше, чем в норме. Пробу с тиролиберином, как и пробу с T_3, проводят при лечении диффузного токсического зоба с целью решения вопроса о возможности продолжения медикаментозной терапии, от которой можно ждать эффективного результата, или рекомендации хирургического лечения (см. «Диффузный токсический зоб»). Через 4 ч после введения тиролиберина вследствие стимуляции ТТГ у практически здоровых лиц отмечается повышение содержания в сыворотке крови как T_4, так и T_3, при этом уровень T_3 повышается на 70 % по сравнению с его базальным уровнем.

Проба с тиролиберином применяется также для дифференциальной диагностики вторичного и третичного гипотироза (см. «Гипотироз»). Влияние тиролиберина на секрецию СТГ, АКТГ, пролактина рассмотрено в соответствующих разделах.

Проба со стимуляцией ТТГ. Основана на способности тиротропина стимулировать захват йода щитовидной железой или освобождать в кровь тироидные гормоны. С этой целью 5—10 ЕД бычьего ТТГ вводят внутримышечно однократно или 3 такие инъекции делают в течение 3 дней. Исследование поглощения йода щитовидной железой в течение 24 ч проводится до и после введения ТТГ. Наряду с этим вместо радиойоддиагностики можно проводить определение белково-связанного йода, T_4 или T_3 в те же временные параметры. У практически здоровых лиц после стимуляции ТТГ отмечается повышение поглощения йода щитовидной железой на 50 % по сравнению с исходными цифрами, а также повышение концентрации T_4 в сыворотке крови не менее чем на 1 мкг/100 мл. У больных, страдающих вторичным гипотирозом, низкие цифры поглощения радиоактивного йода щитовидной железой увеличиваются почти в 2 раза после стимуляции ТТГ, тогда как при первичном гипотирозе и после введения ТТГ поглощение радиоактивного йода остается низким. При вторичном гипотирозе, длительно не диагностированном, однократное введение ТТГ не вызывает соответствующего ответа, поэтому в подобных случаях целесообразно проводить трехдневную стимуляцию ТТГ. Для выявления нормальной, но не функционирующей ткани щитовид-

ной железы, например при тиротоксической аденоме, когда под влиянием избытка тироидных гормонов в крови полностью заблокирована секреция ТТГ гипофизом, также необходимо троекратное введение ТТГ с последующим сканированием щитовидной железы. В настоящее время для диагностики первичного гипотироза чаще применяется более простой тест — определение уровня ТТГ в сыворотке крови.

Проба с перхлоратом калия. Применяется для выявления нарушения биосинтеза тироидных гормонов, а именно процессов органификации йода. Стандартная проба проводится следующим образом. Больной принимает индикаторную дозу радиоактивного йода, и в течение 2 ч каждые 15 мин регистрируется поглощение йода щитовидной железой. Спустя указанное время больной принимает 600 мг — 1 г перхлората калия, в последующие 2 ч также с 15-минутными интервалами фиксируется радиоактивность щитовидной железы. В норме поглощенный щитовидной железой йод быстро органифицируется и уже не может быть из нее вытеснен. В случае нарушения процессов органификации захваченный радиоактивный йод остается в щитовидной железе в неорганической форме и легко может быть вытеснен конкурентными веществами, в данном случае перхлоратом калия. В нормальной щитовидной железе количество радиоактивного йода, поглощенного в первые 2 ч, практически не меняется в последующие 2 ч после приема перхлората калия. При дефекте ферментов и связанном с этим нарушением органификации йода отмечается снижение радиоактивности более чем на 5 %. Это встречается при синдроме Пендреда (см. «Гипотироз»), а также при приеме фармакологических препаратов, блокирующих процессы органификации йода, таких, как метилтиоурацил, мерказолил, парааминосалициловая кислота. Подобная ситуация встречается при аутоиммунном тироидите или после лечения радиоактивным йодом. Использование ^{99m}Tc для проведения пробы с перхлоратом калия не показано, так как технеций в щитовидной железе не органифицируется.

В последнее время применяется модификация этого теста, сокращающая период проведения исследования. Больной получает индикаторные дозы ^{131}I или ^{132}I, и через час определяют поглощение йода щитовидной железой. Затем больной получает перхлорат калия в дозе, указанной выше, и производят повторное определение поглощения радиоактивности через $1^1/_2$ и 2 ч. Результаты исследования идентичны описанным выше.

Кроме того, используется 20-минутная проба с перхлоратом натрия. Радиоактивный йод вводят внутривенно, а через 10 мин также внутривенно вводят 200 мг перхлората натрия. После введения радиоактивного йода в течение 20 мин производят подсчет поглощенного щитовидной железой изотопа. В норме радиоактивность щитовидной железы в течение первых и вторых 10 мин остается неизменной. Если в течение 10 мин после введения перхлората натрия радиоактивность щитовидной железы снижается на 0,5 % и более, это свидетельствует о нарушении процессов органи-

фикации йода. Использование этой методики показало, что при тироидите Хашимото наблюдается снижение радиоактивности щитовидной железы на 1 % и более.

Проба на выявление дефекта поглощения йода щитовидной железой. Поглощение йода щитовидной железой является активным процессом, находящимся под контролем ферментной системы, которая функционирует не только в щитовидной железе, но и в желудке, слюнных и молочных железах. При недостаточности этой системы в щитовидной железе аналогичные процессы наблюдаются и в перечисленных выше органах. У больного через час после приема индикаторной дозы радиоактивного йода определяется радиоактивность равных объемов слюны и сыворотки крови. В норме отношение радиоактивности слюны к радиоактивности сыворотки составляет больше 10 (20:1—40:1). При врожденном дефекте процессов поглощения йода щитовидной железой это соотношение снижается до 1 или еще меньше.

Пробы, отражающие периферическое действие тироидных гормонов

Основной обмен. Определение величины основного обмена является одним из **показателей биологического** эффекта тироидных гормонов на **тканевом уровне. В норме** показатели основного обмена составляют от −10 до +10 %. Снижение основного обмена наблюдается при гипотирозе, повышение — при диффузно-токсическом зобе.

Содержание липидов сыворотки крови. Уровень холестерина изменяется при нарушении функции щитовидной железы настолько постоянно, что этот показатель до разработки методов определения тироидных гормонов в крови был объективным критерием функциональной активности железы. При гипотирозе уровень холестерина в сыворотке крови повышается, при тиротоксикозе — снижается. Аналогично изменению концентрации холестерина меняется содержание и других фракций липидов крови: фосфолипидов, лецитина, триглицеридов и свободных жирных кислот.

Содержание креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Повышение содержания креатинфосфокиназы характерно для гипотироза. При проведении заместительной терапии трийодтиронином у больных гипотирозом, как известно, могут возникнуть боли за грудиной или усилиться другие проявления хронической ишемической болезни сердца. При этом повышение содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови не должно приниматься в расчет как один из признаков резорбционно-некротического синдрома, обусловленного развитием острого инфаркта миокарда. При компенсации гипотироидного состояния наблюдается нормализация уровня креатинфосфокиназы. Если отсутствует возможность систематического определения уровня тироидных гормонов в крови для контроля адекватности заместительной терапии гипотироза, для этих целей с успехом можно использовать определение креатин-

фосфокиназы. Необходимо иметь в виду, что содержание ее может быть повышено при полиомиелите, обширных хирургических операциях, мышечных дистрофиях и травме мышц.

Измерение времени рефлекса ахиллова сухожилия. При гипотирозе замедляется скорость проведения глубоких сухожильных рефлексов, включая рефлекс пяточного (ахиллова) сухожилия. Время проведения рефлекса с пяточного сухожилия, которое у практически здоровых людей составляет 230—390 мс, измеряется непосредственно или записывается с помощью специального аппарата с использованием фотоэлемента (фотомотография, рефлексометрия). При тиротоксикозе и умеренно выраженном гипотирозе показатели рефлекса могут находиться в пределах нормы. Определение скорости проведения рефлекса является объективным показателем адекватности заместительной терапии при гипотирозе.

Замедление проводимости рефлекса выявляется также при атеросклерозе, сахарном диабете, гипокалиемии, нейросифилисе, саркоидозе и других заболеваниях.

Электрокардиография. При заболеваниях щитовидной железы, особенно при гипотирозе, выявляются нарушения на ЭКГ. Для гипотироза характерны брадикардия, снижение амплитуды зубца *R*, инверсия зубца *T*. При компенсации гипотироза эти изменения ЭКГ нормализуются. Можно рекомендовать более широко использовать метод электрокардиографии для диагностики гипотироза, особенно в детском возрасте.

Определение содержания цАМФ в крови в ответ на введение глюкагона. Показано, что при внутривенном введении 1 мг глюкагона изменяется содержание цАМФ в плазме крови, причем при тиротоксикозе отмечается повышение содержание цАМФ, а при гипотирозе — снижение его уровня. Изменение концентрации цАМФ в крови связано с высвобождением этого циклического нуклеотида из печени. Следует учитывать, что этот тест не является специфическим, как и уровень креатинфосфокиназы, и может быть положительным при других эндокринных и системных заболеваниях.

Определение антител к различным компонентам тканей щитовидной железы

Антитела к тироглобулину. Для определения антител к тироглобулину можно использовать различные методики: реакцию преципитации, технику диффузии по Оухтерлони, реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноэлектроосмофорез, реакцию фиксации комплемента, иммунофлюоресцентный и радиоиммунологический методы и др. Несмотря на существование высокочувствительного радиоиммунологического метода, в лабораторных исследованиях чаще всего применяются методы преципитации и пассивной гемагглютинации.

В РПГА используются эритроциты барана, которые после обработки таниновой кислотой сенсибилизируются тироглобулином

человека. В присутствии антител к тироглобулину наблюдается агглютинация сенсибилизированных таким образом эритроцитов. Антитела к тироглобулину с помощью РПГА определяются у 90—98 % больных, страдающих аутоиммунным тироидитом, у 40—60 % больных, страдающих гипотирозом, у 20—30 % больных с диффузным токсическим зобом и у 5—6 % больных раком щитовидной железы. С сывороткой крови практически здоровых лиц эта реакция отрицательная, однако установлено, что у 5—10 % здоровой популяции людей также выявляется положительная РПГА. Вероятнее всего, эти случаи относятся не к здоровой популяции, а к лицам, имеющим субклинические формы аутоиммунного тироидита.

Реакция преципитации является наиболее простым методом определения антител к тироглобулину. Этот тест положителен более чем у 60 % больных с зобом Хашимото, у 15—20 % больных, страдающих гипотирозом, у 1,5—2 % больных с диффузным токсическим зобом, у 3 % больных раком щитовидной железы. Реакция преципитации отрицательна с сывороткой крови практически здоровых лиц. Эта реакция менее чувствительна по сравнению с РПГА, но полностью приемлема для целей диагностики заболеваний щитовидной железы.

Антитела к микросомальной фракции. Микросомальный антиген является липопротеидом мембраны пузырьков, которые содержат вновь синтезированный тироглобулин. Для выявления антител к микросомальной фракции применяются те же методы, что и для обнаружения антител к тироглобулину. Антитела к микросомальной фракции определяются у 95 % больных, страдающих аутоиммунным тироидитом, и у 85 % больных с диффузным токсическим зобом. Обнаружение этих антител у больных с зобом указывает на его аутоиммунный генез. Следует отметить, что иногда антитела к микросомальной фракции встречаются и при раке щитовидной железы.

Антитела ко второму коллоидному антигену. Второй коллоидный антиген является белком коллоида, который не содержит йода. Антитела к нему выявляются при аутоиммунном тироидите, однако и при диффузном токсическом зобе в 50 % случаев они также обнаруживаются, тогда как у практически здоровых лиц антитела выявляются в 8—10 % случаев. При тироидите де Кервена антитела ко второму коллоидному антигену обнаруживаются у 60 % больных и исчезают при выздоровлении. Кроме того, у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы выявляются антитела к тироксину и трийодтиронину.

Тироидстимулирующие антитела (табл. 2). В 1958 г. Мак-Кензи сообщил о методе определения ТТГ в крови, для чего использовал белых мышей, чистая линия которых в настоящее время называется его именем. Исследование проводят на самках мышей, получающих диету с низким содержанием йода, и для угнетения эндогенного ТТГ животные получают T_3. Таким животным вводят радиоактивный йод, который поглощается щитовидной железой.

Таблица 2. **Тироидстимулирующие антитела**

Варианты тироидстимулирующих антител	Принципы выявления антител
ЛАТС	Освобождение ^{125}I или ^{131}I из щитовидной железы мышей
ЛАТС-протектор	Предварительное связывание щитовидной железой человека, препятствующее нейтрализации ЛАТС-активности
Стимулятор щитовидной железы человека	Усиление образования капелек коллоида в срезах щитовидной железы человека
Стимулятор аденилатциклазы щитовидной железы человека	Усиление образования аденилатциклазы в щитовидной железе человека
Тироидстимулирующие иммуноглобулины	Увеличение количества цАМФ в щитовидной железе человека
Тиротропинвытесняющая активность, или иммуноглобулины, угнетающие связывание ТТГ	Конкурентное вытеснение ТТГ из гормонорецепторного комплекса

Через несколько дней, когда неорганический радиоизотоп экскретируется из организма, в щитовидной железе остается радиоактивный органифицированный (включенный в тироидные гормоны) йод. При введении ТТГ происходит быстрое высвобождение тироидных гормонов в кровь, и максимум радиоактивности в крови выявляется через 2 ч, снижаясь к 9-му часу после инъекции. Гамма-глобулин сыворотки крови больных с диффузным токсическим зобом, так же как и ТТГ, оказывает стимулирующее влияние на щитовидную железу, но пик радиоактивности в крови выявляется не через 2 ч, как после введения ТТГ, а через 9 ч. Эти глобулины были названы длительно действующим стимулятором щитовидной железы — ЛАТС (от Long-acting thyroid stimulator — LATS). Для исследования необходимо 0,5 мл сыворотки крови. Чувствительность метода повышается, если для исследования используется не сыворотка больного, а изолированный из нее гамма-глобулин. При использовании этой методики у 45—50 % больных с диффузным токсическим зобом было выявлено наличие ЛАТС в сыворотке крови.

Из сыворотки крови больных с диффузным токсическим зобом был выделен еще один тип гамма-глобулина, который предупреждал нейтрализацию ЛАТС в методе Мак-Кензи после предварительной обработки экстрактом щитовидной железы. Этот глобулин, названный ЛАТС-протектором, обладает способностью стимулировать щитовидную железу человека и определяется у 60—70 % больных с диффузным токсическим зобом.

Исследования по повышению чувствительности перечисленных выше методов привели к разработке способа определения так называемого стимулятора щитовидной железы человека. Метод основан на способности ТТГ и глобулинов сыворотки крови больных с диффузным токсическим зобом стимулировать эндоцитоз в свежей ткани щитовидной железы человека. Подсчитывая ко-

личество внутриклеточных капелек коллоида, образовавшихся при экспозиции клеток с сывороткой крови исследуемого больного, определяют содержание в ней стимулятора щитовидной железы. Эта же система была предложена и для определения накопления цАМФ в щитовидной железе человека под влиянием тироидстимулирующих иммуноглобулинов, содержащихся в сыворотке крови больного.

Предложена высокочувствительная цитохимическая методика определения так называемого стимулятора аденилатциклазы в щитовидной железе человека, которая основана на способности тироидстимулирующих антител увеличивать проницаемость лизосомальных мембран тироцитов для некоторых хромогенных веществ; измененная под влиянием этого активность ферментов определяется микроденситометрически.

Радиорецепторный метод основан на способности тироидстимулирующих иммуноглобулинов (тиротропинвытесняющая активность, или иммуноглобулины, угнетающие связывание ТТГ) конкурировать с ТТГ и вытеснять его из гормонорецепторного комплекса. В этой методике мембраны, приготовленные из клеток щитовидной железы человека, инкубируются с ТТГ, меченным радиоактивным йодом, а затем добавляется иммуноглобулин, приготовленный из сыворотки больных. Тироидстимулирующие антитела, содержащиеся в тестируемой сыворотке, вытесняют из гормонорецепторного комплекса йодированный ТТГ. Количество вытесненного ТТГ сравнивают с пробами, в которые вместо иммуноглобулина, приготовленного из сыворотки больного, добавляется иммуноглобулин, полученный из сыворотки практически здоровых лиц. Исследования, проведенные с использованием этой методики, показали, что у 90–92 % больных с диффузным токсическим зобом в сыворотке крови выявляются тироидстимулирующие антитела. Однако в результате проведения сравнительных исследований по выявлению антител радиорецепторным и цитологическим методами было установлено, что параллелизм этих двух методов не во всех случаях прослеживается. В этой связи правомочно предположение, что существуют антитела к мембранам тироцитов, которые отличаются от тироидстимулирующих антител.

Таким образом, тироидстимулирующие антитела являются антителами к рецепторам ТТГ или другим белковым структурам, тесно связанным с рецепторами. Взаимодействие этих антител с рецепторами приводит к стимуляции синтеза и высвобождения тироидных гормонов в кровь, аналогично тому действию, которое оказывает ТТГ. Однако следует подчеркнуть, что не во всех случаях под влиянием этих антител наблюдается усиление продукции гормонов щитовидной железы. Тироидстимулирующие антитела, вероятно, могут взаимодействовать не только с рецепторами к ТТГ. Более того, они могут взаимодействовать как с рецепторами к ТТГ щитовидной железы человека, так и с рецепторами к ТТГ щитовидной железы различных животных.

Методы определения тироидстимулирующих антител использу-

ются в дифференциальной диагностике диффузного токсического зоба, тиротоксической аденомы, офтальмопатии, претибиальной микседемы, в диагностике диффузного токсического зоба у беременных и тиротоксикоза новорожденных, вызванного трансплацентарным переносом тироидстимулирующих антител от матери к плоду, а также в контроле за проводимым лечением (см. «Диффузный токсический зоб»).

Определение анатомической структуры щитовидной железы

Сканирование щитовидной железы с помощью радиоактивного йода и технеция. В клинической практике для определения формы, размеров и структуры щитовидной железы часто применяется ее сканирование. Радионуклидное сканирование показано для выявления эктопированной щитовидной железы (зоб корня языка и др.) и функционирующих метастазов щитовидной железы, для диагностики врожденного атироза, оценки функциональной активности узловых форм зоба, выявления наличия ткани щитовидной железы в опухолевых заболеваниях на шее и в загрудинном пространстве (загрудинный зоб), тиротоксической аденомы, а также для оценки функциональной активности диффузного токсического зоба.

Для радионуклидного сканирования применяются ^{131}I, ^{132}I, ^{99m}Tc, а также фармакологические препараты, которые концентрируются измененной тканью щитовидной железы: ^{75}Se-метионин, ^{32}P, ^{131}Ce и др. В настоящее время для сканирования чаще используется ^{99m}Tc, который дает меньшее облучение организма, чем ^{131}I. Сканирование проводят через 20 мин после приема 1—3 мКи технеция, тогда как после приема ^{131}I — только через 24 ч. В случае необходимости проведения исследования в детском возрасте лучше использовать ^{123}I, при котором сканирование проводят через 4 или 24 ч. Для диагностики метастазов рака щитовидной железы применяется ^{131}I. В норме у взрослых на сканограмме щитовидная железа имеет вид крыльев бабочки, каждое из которых 4,5—5 см в длину и 2—2,7 см в ширину (рис. 14). Перешеек может отсутствовать, иногда представлен широкой полосой, доли железы могут располагаться асимметрично. Незначительная активность выявляется в пирамидальной доле, если она имеется. Чаще пирамидальная доля выявляется при диффузном токсическом зобе.

При узловом зобе для решения вопроса о функциональной активности («горячий» или «холодный» узел) применяется ^{131}I или ^{123}I. «Горячий» узел с повышенной функциональной активностью, как правило, доброкачественный (рис. 15). «Холодный» узел представляет собой ткань щитовидной железы с пониженной функциональной активностью или с полным отсутствием таковой — кисты (рис. 16). В большинстве случаев «холодные» узлы также являются доброкачественными. Следует иметь в виду, что по сканограмме нельзя решить вопрос о доброкачественной или злокачественной природе узлового зоба. Для этих целей в последнее время стала

широко применяться термография, регистрирующая температуру над соответствующим узлом или опухолью щитовидной железы. Злокачественная опухоль вследствие более активных обменных процессов имеет более высокую температуру (инфракрасное излучение) по сравнению с остальной тканью щитовидной железы.

Сканирование щитовидной железы возможно также при проведении пробы со стимуляцией ее ТТГ или угнетением T_3.

Сканирование с помощью ультразвука. Эхография, или ультрасонография, сравнительно недавно стала широко применяться в клинической практике, в том числе и в эндокринологии. Это сравнительно простая процедура, не требующая использования изотопа, применима у детей раннего возраста и беременных. Она позволяет проводить дифференциальную диагностику между плотными узлами и кистами. Кисты менее 4 см в диаметре очень редко являются злокачественными. Ультрасонография позволяет определить место биопсии.

Рентгенография области щитовидной железы. Рентгенография помогает получить данные о локализации и размере узлов щитовидной железы. С ее помощью можно диагностировать загрудинный зоб со сдавлением трахеи и пищевода. При дисфагиях различной этиологии показано исследование пищевода с приемом рентгеноконтрастных веществ (барий и др.). Небольшие участки кальцификации щитовидной железы встречаются при папиллярном раке, тогда как более обширные участки кальцификации обнаруживаются при медуллярном раке железы. Кальцификация выявляется при многоузловом (конгломератном) зобе.

Для диагностики опухолей щитовидной железы проводят ее ангиографию с введением контрастных веществ в подключичную или наружную сонную артерию (рис. 17). С этой же целью производят лимфографию щитовидной железы, при которой рентгеноконтрастные вещества (липийодол, уротраст и др.) вводят непосредственно в щитовидную железу (рис. 18).

Биопсия щитовидной железы. Для получения ткани, необходимой для цитологического исследования, применяется закрытая (пункционная) и открытая биопсия щитовидной железы. Под местной анестезией (некоторые исследователи проводят биопсию без анестезии) у больного, лежащего на спине, аспирируют в шприц содержимое подозрительного узла и для решения вопроса о возможной малигнизации материал направляют на цитогистологическое исследование. При достаточном опыте процедура безопасна и может производиться в поликлинических условиях. Однако, производя биопсию щитовидной железы, следует помнить о возможных осложнениях: пункция трахеи, обильное кровотечение, повреждение гортанного нерва, ларингоспазм, флебит вен.

Открытая биопсия в настоящее время производится крайне редко в связи с наличием большого арсенала других средств и методик, позволяющих проводить дифференциальную диагностику заболеваний щитовидной железы.

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА, БАЗЕДОВА БОЛЕЗНЬ, БОЛЕЗНЬ ПАРРИ)

Диффузный токсический зоб — заболевание, обусловленное избыточной секрецией тироидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой.

В литературе довольно часто используют как синонимы термины «диффузный токсический зоб» и «тиротоксикоз», или «гипертироз». Однако эти понятия неоднозначны.

Тиротоксикоз (гипертироз) — синдром, наблюдающийся при таких заболеваниях, как диффузный токсический зоб, токсический узловой зоб, тиротоксическая аденома щитовидной железы. Кроме того, признаки тиротоксикоза (гипертироза) могут встречаться при тироидитах (подострый тироидит, тироидит, развившийся после использования ионизирующей радиации), приеме тироидных гормонов, раке щитовидной железы, эктопированном зобе (струма яичника).

Диффузный токсический зоб чаще встречается у женщин, однако у мужчин это заболевание чаще сочетается с офтальмопатией или претибиальной микседемой. Офтальмопатия и претибиальная микседема встречаются не чаще чем у 5 % лиц с диффузным токсическим зобом.

Этиология и патогенез. Диффузный токсический зоб — заболевание, развивающееся у лиц с наследственной предрасположенностью. По мнению одних авторов, он наследуется аутосомно-рецессивным путем, по мнению других — аутосомно-доминантным. Вероятнее всего, имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования.

Длительное время к ведущим этиологическим факторам, вызывающим развитие этого заболевания, относили инфекцию и психическую травму. Предполагалось, что влияние ЦНС на повышение функции щитовидной железы опосредуется через гипоталамус и усиление секреции ТТГ. Однако нормальный или сниженный уровень этого гормона в сыворотке крови таких больных и нормальная гистологическая структура передней доли гипофиза (отсутствие гиперплазии тиротрофов) свидетельствуют, что повышенная функция щитовидной железы при этом заболевании обусловлена другим механизмом.

За последние 20 лет были получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что диффузный токсический зоб имеет аутоиммунные механизмы развития и относится к болезням, при которых выявляется иммунологическая недостаточность. Диффузный токсический зоб, аутоиммунный тироидит Хашимото и микседема встречаются в одних и тех же семьях. Более того, эндокринные аутоиммунные заболевания чаще сочетаются с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями (пернициозная анемия, витилиго, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, миастения (myasthenia gravis), ревматические заболевания, хронический гепатит, аутоиммунный орхит, неспеци-

фический язвенный колит и др.). У родственников лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, идиопатическая микседема, тироидит Хашимото), при обследовании выявляется повышение титра антител к различным компонентам щитовидной железы, а также антител к другим органоспецифическим антигенам (желудка, надпочечников, яичников и др.) по сравнению с лицами, не страдающими заболеваниями щитовидной железы. Генетические исследования показывают, что если один из монозиготных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболевания составляет 60 %; в случае дизиготных пар этот риск равен лишь 9 %.

Изучение антигенов гистосовместимости (HLA-антигенов) показано, что чаще всего диффузный токсический зоб сочетается с носительством HLA-B8. Сравнительно недавние исследования показали, что у больных диффузным токсическим зобом HLA-B8 встречается в 2,65 раза чаще, чем у здоровых. Несмотря на то что среди больных различных популяций частота HLA-B8 была неодинаковой, относительная частота риска заболевания в обеих популяциях оказалась равной. Изучение локуса D в системе гистосовместимости у больных диффузным токсическим зобом показало, что наличие HLA-Dw3 и HLA-DR3 в 3,86 и 5,9 раза соответственно увеличивает риск заболевания, чем наличие HLA-B8.

При диффузном токсическом зобе в сочетании с офтальмопатией выявлено увеличение частоты антигенов HLA-B8, HLA-Cw3 и HLA-DR3. Носительство последнего сопряжено с увеличением относительного риска развития офтальмопатии в 3,8 раза.

Первой работой, показавшей иммунный генез диффузного токсического зоба, было сообщение Адамса и Пурнеса (1956), которые установили, что у больных с диффузным токсическим зобом в сыворотке крови содержится вещество, способное стимулировать функцию щитовидной железы белых мышей в течение более длительного времени, чем наблюдается под влиянием ТТГ. За это его действие оно было названо ЛАТС. Однако прошло более 5 лет, прежде чем этот факт привлек внимание клиницистов и физиологов и явился толчком к проведению многочисленных исследований по выяснению структуры ЛАТС, механизма его действия и наличия в сыворотке крови при различной патологии щитовидной железы.

Было установлено, что ЛАТС является иммуноглобулином с мол. м. 150 000. Изучение уровня ЛАТС в сыворотке крови больных с диффузным токсическим зобом показало, что повышенный уровень ЛАТС наблюдается лишь у 45—50 %, а при сочетании диффузного токсического зоба с экзофтальмом и претибиальной микседемой — у 80—90 % больных. Оказалось, однако, что уровень ЛАТС в сыворотке крови не коррелировал ни с тяжестью тиротоксикоза, ни с выраженностью офтальмопатии. Эти данные позволили усомниться, что только один ЛАТС ответствен за развитие диффузного токсического зоба, и стимулировали исследования, результатом которых в свою очередь явились новые методы определения ти-

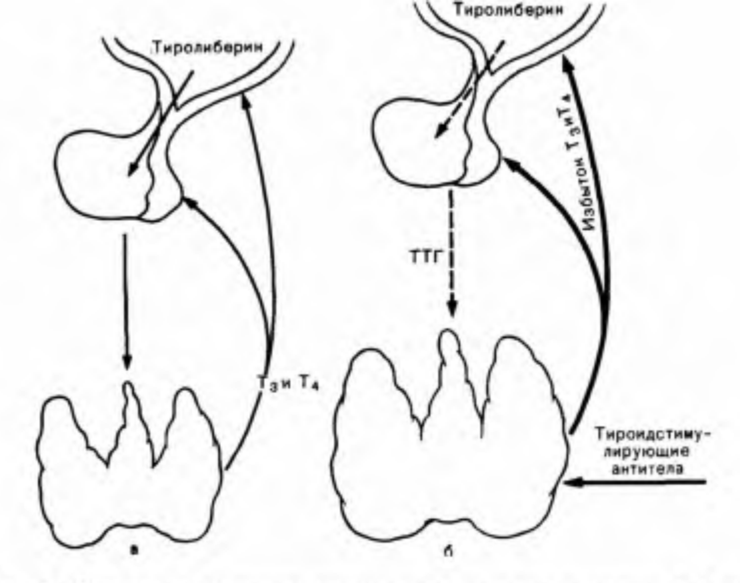


Схема 22. Регуляция функции щитовидной железы в норме (а) и при диффузном токсическом зобе (б).

роидстимулирующих антител (см. «Диагностика заболеваний щитовидной железы»).

В основе всех существующих методов определения тироидстимулирующих антител лежит их способность комплексироваться с рецептором к ТТГ, который имеет мол. м. около 280 000 и состоит из нескольких субъединиц с мол. м. 24 000. Рецептор к ТТГ является гликопротеидом, содержащим 30 % углеводов и 10 % нейраминовой кислоты, наличие которой необходимо для комплексирования ТТГ с рецептором. Взаимодействие ТТГ с олигосахаридным компонентом рецептора вызывает конформационные изменения гормона, ведущие к транслокации α-субъединицы ТТГ внутрь мембраны с активацией аденилатциклазы и последующей серией реакций, характерных для действия ТТГ.

Механизм действия различных тироидстимулирующих антител и ТТГ, по всей вероятности, одинаков (схема 22). Можно с уверенностью сказать, что стимулирующее действие ЛАТС, ЛАТС-протектора, стимулятора щитовидной железы человека опосредуется через повышение количества цАМФ и далее через тот же самый путь увеличения биосинтеза и высвобождения тироидных гормонов, который известен для действия ТТГ. Это подтверждено исследованиями in vitro, в которых показано стимулирующее действие тироидстимулирующих иммуноглобулинов на активность аденилатциклазы, сопровождающееся увеличением количества цАМФ.

Тем не менее иммуноглобулины, угнетающие связывание ТТГ

с рецептором, выявляются у некоторых больных с отечной офтальмопатией при эутироидном и гипотироидном состоянии. Это несоответствие между уровнем тироидстимулирующих иммуноглобулинов в крови и функциональным состоянием щитовидной железы, вероятно, можно объяснить в некоторых случаях наличием иммуноглобулинов, оказывающих как стимулирующее действие на функцию щитовидной железы, так и не обладающих такими свойствами. По этим свойствам антитела к рецептору ТТГ можно разделить на два типа: стимулирующие аденилатциклазу и не стимулирующие, которые, взаимодействуя с щитовидной железой, блокируют рецептор, и такая щитовидная железа становится рефрактерной к действию ТТГ. Такой тип антител (ТТГ-антагонистический тип) приводит к снижению биосинтеза тироидных гормонов и развитию гипотироза.

При диффузном токсическом зобе и особенно при аутоиммунном тироидите в щитовидной железе выявляется лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты и плазматические клетки продуцируют антитела, которые взаимодействуют с рецепторами к ТТГ, а возможно, и с другими структурами и лишь после этого — с рецепторами к ТТГ. Только часть образовавшихся антител попадает в лимфатическое и кровяное русло. Выявляются они различными методами исследования.

Тироидстимулирующие иммуноглобулины принадлежат к классу G. При обработке протеолитическими ферментами этих антител удалось установить, какая часть молекулы отвечает за связывание ТТГ с рецептором и какая — за стимулирующее действие на щитовидную железу.

К настоящему времени антиген, к которому при диффузном токсическом зобе образуются тироидстимулирующие антитела, не установлен. Однако показано, что образование тироидстимулирующих иммуноглобулинов лимфоцитами, взятыми от больных с диффузным токсическим зобом, стимулируется гомогенатами нормальной щитовидной железы человека.

Таким образом, наличие в сыворотке крови больных различных тироидстимулирующих иммуноглобулинов не объясняет полностью патогенез диффузного токсического зоба. Надо полагать, что в механизме его развития большое место занимают *нарушения клеточно-опосредованного иммунитета*.

Установлено, что при диффузном токсическом зобе значительно снижена супрессорная активность мононуклеарных клеток периферической крови, подобно тому, как это имеет место у больных системной красной волчанкой. У больных аутоиммунным тироидитом и раком щитовидной железы супрессорная функция лимфоцитов не была изменена по сравнению с группой практически здоровых лиц. Сниженная супрессорная функция лимфоцитов у больных с диффузным токсическим зобом не восстанавливается до уровня, наблюдаемого в группе практически здоровых лиц, даже после достижения у них эутироидного состояния в результате применения тиростатических препаратов. Эта сниже-

ния активность Т-супрессоров является врожденным специфическим нарушением у лиц, предрасположенных к развитию этого заболевания.

В соответствии с теорией Вольпе (1978), аутоиммунные заболевания (аутоимуунный тироидит, диффузный токсический зоб) возникают в организме, имеющем дефект в системе «иммунологического выживания». В этих условиях выживают и пролиферируют Т-лимфоциты, возникающие в результате спонтанной мутации и обладающие способностью реагировать с органоспецифическими антигенами (антигены щитовидной железы), т. е. появляются форбидные («запрещенные») клоны Т-лимфоцитов. Некоторые из этих Т-лимфоцитов ведут себя как Т-помощники (хелперы) и, взаимодействуя с В-лимфоцитами, способствуют образованию ими органоспецифических антител. В одном случае такие подтипы Т- и В-лимфоцитов вовлечены в образование имммуноглобулинов, не оказывающих стимулирующее влияние на функцию щитовидной железы (аутоиммунный тироидит), в другом — в образование иммуноглобулинов, оказывающих такое действие (диффузный токсический зоб).

Кроме того, Т-лимфоциты могут непосредственно участвовать в цитотоксических процессах (цитотоксические Т-лимфоциты) или продуцировать низкомолекулярные вещества — лимфокины, опосредующие иммунный ответ, например, фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов, секретируемый Т-лимфоцитами при условии повторного контакта их с антигеном, к которому ранее эти лимфоциты были сенсибилизированы.

Иммуноглобулины сыворотки крови больных с диффузным токсическим зобом и офтальмопатией могут вызывать у экспериментальных животных экзофтальм в отличие от иммуноглобулинов больных, у которых диффузный токсический зоб протекает без офтальмопатии [Stienne и др., 1976]. Эти и другие данные послужили основанием для вывода о том, что диффузный токсический зоб и отечная офтальмопатия являются двумя различными аутоиммунными заболеваниями, которые могут развиваться у одного и того же больного.

Образующийся на мембране тироцита комплекс антиген — антитело — комплемент обладает цитотоксическими свойствами, что приводит к повреждению щитовидной железы. Клетки-убийцы (киллеры, К-клетки), взаимодействуя с клетками-мишенями, которые прореагировали с иммуноглобулинами, осуществляют деструкцию этих клеток. Возникает как бы замкнутая патологическая цепная реакция, конечным результатом которой является в одном случае диффузный токсический зоб, в другом — аутоиммунный тироидит. Роль аутоиммунных механизмов в развитии диффузного токсического зоба подтверждается сочетанием заболевания с носительством антигенов HLA-B8 и HLA-DW3 и HLA-DR3, которые располагаются на шестой хромосоме рядом с геном, отвечающим за иммунореактивность организма.

В литературе, посвященной диффузному токсическому зобу,

неоднократно подчеркивалась роль психической травмы, эмоционального стресса в развитии заболевания. Многолетние наблюдения позволили В. Г. Баранову (1977) сформулировать представление о нейроциркуляторной дистонии как предстадии диффузного токсического зоба. Однако проведенные эпидемиологические исследования не подтверждают того, что эмоциональный стресс может играть этиологическую роль в развитии диффузного токсического зоба.

Кроме того, антиген щитовидной железы больных с диффузным токсическим зобом и антиген из ретроорбитальных мышц больных офтальмопатией в случае применения их в пробе на ингибицию миграции лейкоцитов проявляют себя по-разному.

И все же следует иметь в виду, что при стрессе повышается выделение гормонов мозгового вещества надпочечников (адреналин и норадреналин), которые, как известно, увеличивают скорость синтеза и секреции тироидных гормонов. С другой стороны, стресс активирует гипоталамо-гипофизарную систему, усиливает секрецию ТТГ, что может служить триггером — пусковым моментом в механизме развития диффузного токсического зоба. По мнению большинства исследователей, эмоциональный стресс участвует в развитии диффузного токсического зоба путем влияния на иммунную систему организма. Установлено, что эмоциональный стресс приводит к атрофии вилочковой железы, снижает образование антител, уменьшает концентрацию интерферона в сыворотке крови, повышает предрасположенность к инфекционным заболеваниям, увеличивает частоту аутоиммунных заболеваний и рака.

Симпатическая нервная система, имеющая адренергические рецепторы на капиллярах, тесно соприкасающихся с мембранами фолликулов щитовидной железы, может принимать участие в изменении антигенных свойств отдельных участков мембраны посредством биогенных аминов или изменять отдельные белки, являющиеся компонентами мембраны. В организме с нарушенной иммунной системой такие повторные изменения могут вызывать различные аутоиммунные реакции.

Нельзя исключить роль различных вирусов, которые, образуя иммунные комплексы на мембране тироцита, могут стимулировать синтез антител к макрокомплексу вирус — антитела к нему — мембрана тироцита или, нарушая структуру белка отдельных участков мембраны, изменяют таким образом ее антигенные свойства. И в том, и в другом случае вирус является триггером аутоиммунной реакции. Патогенез диффузного токсического зоба представлен на схеме 23.

Клиническая картина. Больные с диффузным токсическим зобом предъявляют жалобы на повышенную раздражительность, нервозность, потливость, плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды, сердцебиения, иногда боли в области сердца колющего или сжимающего характера, повышенный аппетит и, несмотря на это, похудание, диарею.

Щитовидная железа диффузно увеличена, но степень ее увели-

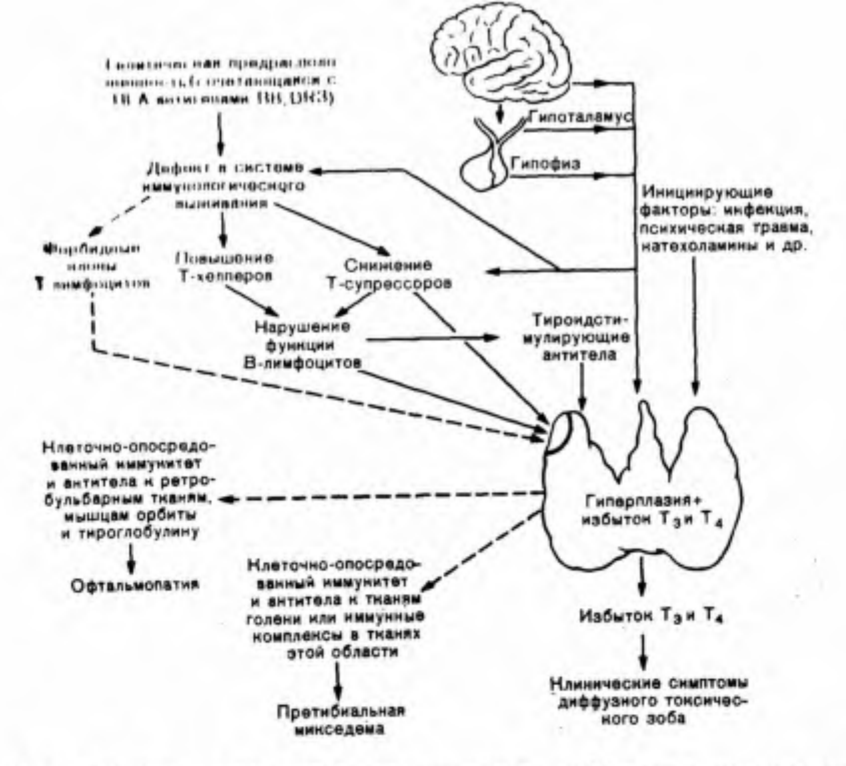


Схема 23. Возможные механизмы патогенеза диффузного токсического зоба. Объяснение в тексте.

чения часто не соответствует тяжести заболевания. Как правило, у мужчин при выраженной клинической форме диффузного токсического зоба щитовидная железа увеличена незначительно, пальпируется с трудом, так как увеличение происходит в основном за счет боковых долей железы, которые плотно прилегают к трахее. В большинстве случаев железа диффузно увеличена до II—III степени, плотная при пальпации, что может создавать впечатление узлового зоба, особенно при несимметричном ее увеличении. Кровоснабжение железы повышено, и при надавливании на нее стетоскопом в таких случаях прослушивается систолический шум.

В соответствии с классификацией, предложенной ВОЗ, различают следующие степени увеличения щитовидной железы: 0 — щитовидная железа не пальпируется; Ia — щитовидная железа отчетливо пальпируется, но визуально не определяется; Iб — щитовидная железа пальпируется и определяется визуально в положении с запрокинутой головой; II — щитовидная железа определяется визуально при нормальном положении головы; III — зоб виден на расстоянии; IV — очень большой зоб.

В СССР принята несколько измененная классификация [Николаев О. В., 1966]:

степень I — пальпаторно определяется увеличение перешейка щитовидной железы;
степень II — пальпаторно определяются увеличенные боковые доли щитовидной железы;
степень III — визуально определяется увеличение щитовидной железы;
степень IV — значительное увеличение щитовидной железы;
степень V — зоб огромных размеров.

Увеличение щитовидной железы III—V степени является собственно зобом.

Развитие клинических признаков диффузного токсического зоба связано с избыточной секреций тироидных гормонов и их влиянием на различные органы и ткани, в частности с повышением образования тепла (калоригенное действие), увеличением потребления кислорода, что отчасти связано с разобщением окислительного фосфолирования. Большинство эффектов избытка тироидных гормонов опосредуется через симпатическую нервную систему: тахикардия, тремор пальцев рук, языка, всего туловища (симптом телеграфного столба), потливость, раздражительность, чувство беспокойства и страха (рис. 19).

Нарушения сердечно-сосудистой деятельности проявляются в виде тахикардии (пульс даже в период ночного сна более 80 в минуту), повышения систолического и снижения диастолического артериального давления (увеличение пульсового давления), приступов мерцательной аритмии, появления ее постоянной формы с развитием сердечной недостаточности. Тоны сердца громкие, на верхушке сердца прослушивается систолический шум. Сосуды кожи расширены (компенсаторная реакция для отдачи тепла), в связи с чем она теплая на ощупь, влажная. Сердечно-сосудистые изменения обусловлены действием избытка тироидных гормонов на сердечную мышцу, что приводит к нарушению многих внутриклеточных процессов (разобщение окислительного фосфорилирования и др.) формированию синдрома «тиротоксического сердца».

У лиц пожилого возраста тиротоксикоз может проявляться исключительно приступами мерцательной аритмии, что представляет определенную трудность для диагностики заболевания. В межприступный период у таких больных общее состояние остается удовлетворительным и число сердечных сокращений может быть в пределах нормы. При этом клинические проявления сердечной недостаточности плохо поддаются лечению препаратами наперстянки. Исследование функции щитовидной железы, определение в крови белково-связанного йода, тироидных гормонов помогает своевременной диагностике диффузного токсического зоба у лиц старческого и пожилого возраста.

Повышенное образование тепла вследствие повышения обмена веществ под влиянием тироидных гормонов приводит к повыше-

нию температуры тела: больные отмечают постоянное чувство жара, ночью спят под одной простыней (симптом простыни).

Отмечаются повышенный аппетит (у лиц пожилого возраста аппетит может быть снижен), жажда, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, диарея, умеренное увеличение печени, а в некоторых случаях даже незначительно выраженная желтуха. При обследовании выявляются повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови и избыточная задержка сульфобромфталеина. Больные худеют. В тяжелых случаях не только исчезает подкожный жировой слой, но и уменьшается объем мышц. Развивается мышечная слабость как следствие не только изменения мышц (катаболизм белка), но и поражения периферической нервной системы. Почти во всех случаях заболевания выявляется слабость мышц проксимальных отделов конечностей (тиротоксическая миопатия). В редких случаях развивается тиротоксический периодический паралич, который может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов и даже дней. В патогенезе его определенная роль отводится снижению концентрации калия в сыворотке крови. Прием препаратов калия иногда приводит к прерыванию этих симптомов и предупреждает появление новых приступов.

Глубокие сухожильные рефлексы повышены, выявляются тремор вытянутых пальцев рук, гиперкинезия (суетливость), у детей — хореоподобные подергивания. Иногда тремор рук настолько выражен, что больным с трудом удается застегнуть пуговицы, держать чашку чая на блюдце; может измениться почерк.

Под влиянием тироидных гормонов наблюдаются изменения в костной системе. У детей происходит ускорение роста. Катаболическое действие гормонов приводит к потере белка костной ткани (матрицы кости), что проявляется остеопорозом. Боли в области спины и в костях имеют «остеопоротическое» происхождение.

Нарушения функции ЦНС проявляются раздражительностью, беспокойством, повышенной возбудимостью, потерей способности концентрировать внимание (больной переключается с одной мысли на другую), расстройства сна. Психозы встречаются редко. Нарушения функции половых желез проявляются в виде олиго- или аменореи. У мужчин появляется гинекомастия как следствие нарушения обмена половых гормонов в печени и изменения соотношения эстрогенов и андрогенов. Снижаются либидо и потенция.

Жажда и полиурия могут быть симптомами диабета в том случае, когда у больного до заболевания была нарушена толерантность к глюкозе, а избыток тироидных гормонов способствует декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития явного сахарного диабета.

При диффузном токсическом зобе в большинстве случаев имеются характерные изменения со стороны глаз. Глазные щели расширены, что создает впечатление гневного, удивленного или

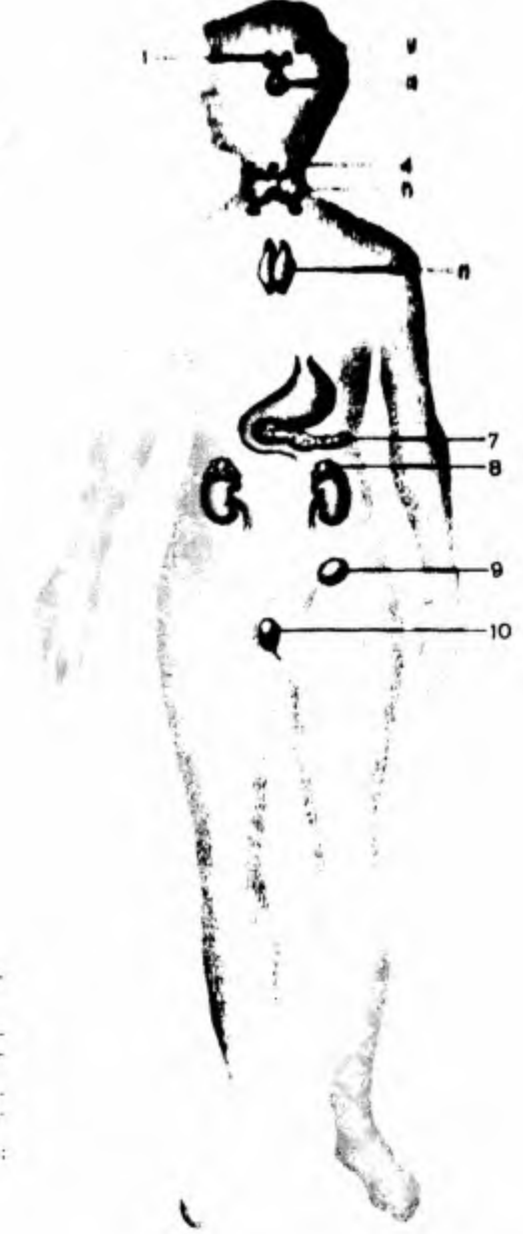


Рис. 1. Железы внутренней секреции.

1 — гипоталамус; 2 — эпифиз; 3 — гипофиз; 4 — околощитовидные железы; 5 щитовидная железа; 6 — вилочковая железа; 7 — поджелудочная железа; 8 надпочечник; 9 — яичник; 10 — яичко.



Рис. 14. Сканограмма щитовидной железы здорового человека.



Рис. 15. Сканограмма щитовидной железы при тиреотоксической аденоме («горячий» узел).



Рис. 16. Сканограмма щитовидной железы при простом эутироидном зобе («холодный» узел).

17

18

Рис. 17. Ангиограмма щитовидной железы (тиреотоксическая аденома).

Рис. 18. Лимфограмма щитовидной железы (множественные узлы диаметром 0,2—0,7 см в правой доле и узел диаметром 4 см — в левой).

К стр. 150

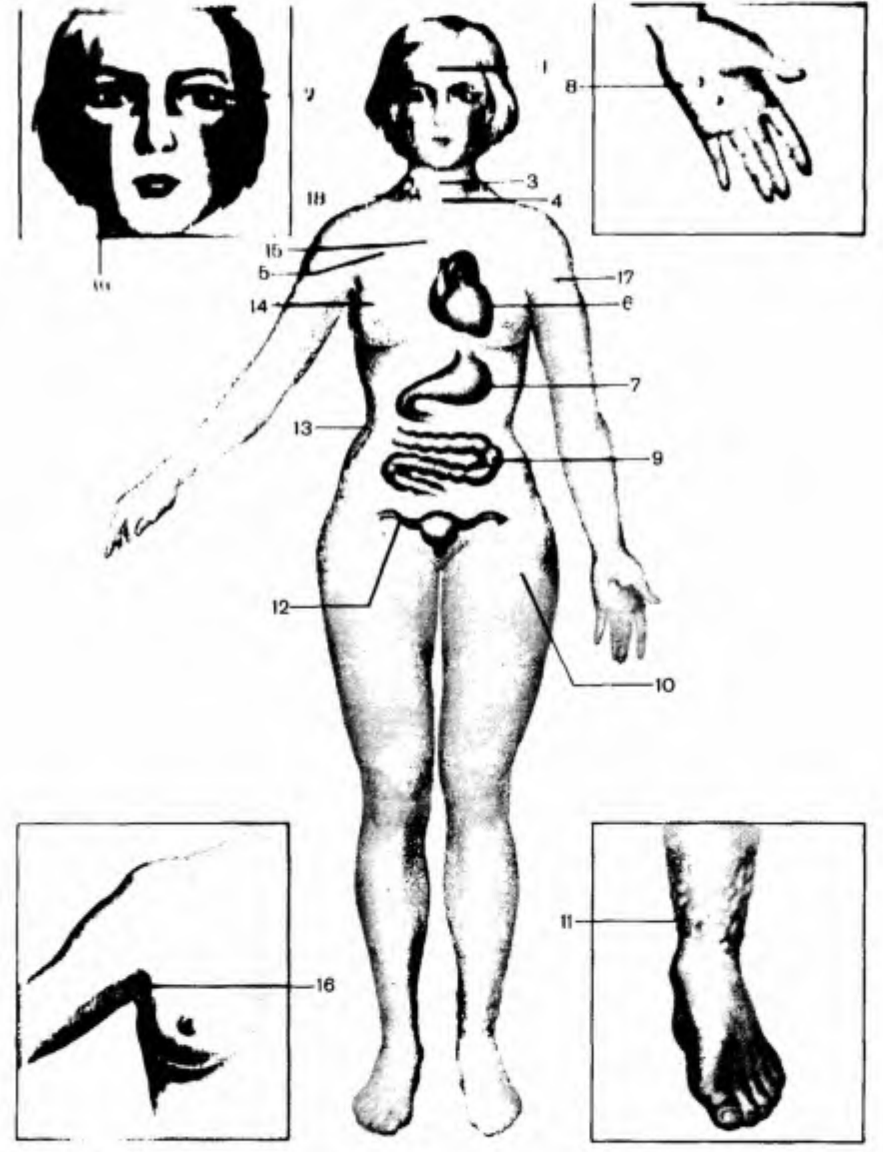


Рис. 19. Клиническая симптоматика диффузного токсического зоба.

1 — нервозность, легкая возбудимость, раздражительность, эмоциональная лабильность, плохое восстановление сил, бессонница, чувство разбитости, усталости после сна; 2 — глазные симптомы и различная степень офтальмопатии; 3 — диффузное увеличение щитовидной железы (чаще II—III степени); 4 — поглощение ^{131}I щитовидной железой повышено (45—90 %); 5 — влажная теплая кожа; 6 — сердцебиение, тахикардия; 7 — повышенный аппетит; 8 — тремор, теплая влажная ладонь; 9 — диарея; 10 — быстрая утомляемость, слабость проксимальных групп мышц; 11 — претибиальная микседема; 12 — олиго- или аменорея; 13 — похудание; 14 — гинекомастия у мужчин, увеличение молочных желез у женщин; 15 — короткое дыхание, повышение основного обмена (+35...+60); 16 — потливость; 17 — слабость проксимальных групп мышц; 18 — пальпируемые лимфатические узлы; 19 — румянец.

К стр. 161







а



Рис. 20. Офтальмопатия (а) и претибиальная микседема (б) при диффузном токсическом зобе.



Рис. 21. Сканограмма щитовидной железы при диффузном токсическом зобе (а) и аутоиммунном тироидите (б).



Рис. 23. Сканограмма при раке щитовидной железы.



Рис. 24. Рак левой доли щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи со сдавлением и смещением трахеи (подключичная ангиография).



Рис. 25. Рак правой доли щитовидной железы с одиночным метастазом в лимфатический узел (подключичная ангиография).



Рис. 26. Рак правой доли щитовидной железы с множественными метастазами в лимфатические узлы (подключичная ангиография).

испуганного взгляда. Характерно редкое мигание (симптом Штельвага).

При взгляде вниз между верхним веком и радужной оболочкой появляется участок склеры (симптом Грефе). При взгляде вверх также обнаруживается участок склеры между нижним веком и радужкой (симптом Кохера). При взгляде прямо иногда выявляется полоска склеры между верхним веком и радужной оболочкой (симптом Дельримпля). Развитие этих симптомов связано с усилением тонуса гладких мышечных волокон, участвующих в подымании верхнего века, которые иннервируются симпатической нервной системой.

Глазные симптомы диффузного токсического зоба следует отличать от офтальмопатии (отечный экзофтальм, злокачественный экзофтальм, нейродистрофический экзофтальм и др.), которая обнаруживается приблизительно у 5 % больных с диффузным токсическим зобом. Однако офтальмопатия может встречаться как самостоятельное, независимое от тиротоксикоза заболевание. Кроме наличия экзофтальма, при офтальмопатии больные предъявляют жалобы на боли в глазных яблоках, ощущение «песка в глазах», слезотечение. Постоянно выявляются отечность век, инъекция сосудов склеры и новообразование сосудов (плохой прогностический признак). Как правило, экзофтальм при офтальмопатии несколько асимметричный, может быть односторонним, сочетается с отеком, инфильтрацией век и конъюнктивитом (рис. 20, а). Отсутствует параллелизм в течении диффузного токсического зоба и офтальмопатии.

Различают три степени офтальмопатии, при которых протрузия глазного яблока составляет 16, 18 и 22—23 мм соответственно. При значительной офтальмопатии (III степени) глазные яблоки выступают из орбит, веки и конъюнктива отечны, воспалены, развивается кератит вследствие постоянного высыхания роговицы и изъязвления ее, что может привести к слепоте. Повышенное ретроорбительное давление в результате лимфоидной инфильтрации, накопления жидкости и отека ретроорбительной ткани не только приводит к выталкиванию глазного яблока из глазницы — экзофтальму, но и является причиной сдавления зрительного нерва с потерей зрения и может вызвать тромбоз вен сетчатки. Изменения в глазодвигательных мышцах приводят к диплопии. Гистологически в глазных мышцах обнаруживаются отек и фрагментация волокон, лимфоррагия и явления фиброза.

Претибиальная (локальная) микседема встречается реже, чем офтальмопатия, и обычно сочетается с тиротоксикозом. Как правило, поражается кожа передней поверхности голени, она становится отечной, утолщенной, с выступающими волосяными фолликулами, пурпурно-красного цвета и напоминает кожу апельсина (рис. 20, б). Поражение часто сопровождается значительной эритемой и зудом. Гистологически в периферическом слое кожи обнаруживаются отек и избыточная инфильтрация мукополисахаридами. Иногда претибиальная микседема, так

же как и офтальмопатия, возникает через 4—20 мес после хирургического вмешательства или лечения диффузного токсического зоба радиоактивным йодом.

Акропатия — характерные изменения мягких и подлежащих костных тканей в области кистей (фаланги пальцев, кости запястья). На рентгенограммах выявляются периостальные образования костной ткани, которые выглядят, как пузыри мыльной пены. Эти изменения обычно сочетаются с претибиальной микседемой.

Особенностью клинического течения диффузного токсического зоба у подростков является, как правило, отсутствие классических признаков заболевания и офтальмопатии. Такие больные предъявляют жалобы на повышенную утомляемость и общую слабость, снижение способности в концентрации внимания. Подростки начинают плохо учиться, пропускают школу, наблюдаются изменения в поведении. У девочек позже, чем обычно, появляются менархе и устанавливается менструальный цикл. Щитовидная железа не достигает размеров, наблюдаемых при диффузном токсическом зобе у взрослых. Клиническое и лабораторное обследование больных в таких случаях позволяет своевременно диагностировать заболевание и проводить необходимую терапию.

В. Т. Баранов (1977) предлагает следующие критерии для оценки степени тяжести тиротоксикоза. Тиротоксикоз I степени сопровождается нерезко выраженной симптоматикой, пульс не более 100 в минуту, основной обмен не превышает +30 %. Для тиротоксикоза II степени характерны отчетливо выраженная симптоматика, снижение массы тела, тахикардия 100—120 в минуту, основной обмен от +30 до +60 %. При тиротоксикозе III степени наблюдаются выраженный дефицит массы тела, тахикардия свыше 120 в минуту, нередко мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, поражение печени, основной обмен превышает +60 %.

Большую опасность для жизни представляет тиротоксический криз, который встречается у 0,02—0,05 % больных и обычно развивается под влиянием провоцирующих факторов. Среди них на первом месте стоит травма (хирургическое вмешательство на щитовидной железе или других органах, грубая пальпация железы), психическая травма, эмоциональный стресс, интеркуррентные инфекции, беременность, роды, радиойодтерапия. Тиротоксический криз чаще возникает при диффузном токсическом зобе, чем при других формах тиротоксикоза. Он почти исключительно встречается у женщин с диффузным зобом, чаще в теплое время года (лето), и в 70 % случаев развивается остро.

Основное место в патогенезе тиротоксического криза отводится тироидным гормонам. Выше указывалось, что грубая пальпация, операция на щитовидной железе, психические травмы играют провоцирующую, «запускающую» роль в развитии тиротоксического криза, особенно у нелеченых или нерегулярно принимаю-

ния тиреостатические препараты больных. Под влиянием перечисленных моментов происходит внутритиреоидальное высвобождение гормонов и поступление их в кровь. В некоторых случаях тироидные гормоны высвобождаются из связанного с белками (тироксинсвязывающий глобулин и др.) крови состояния под влиянием приема лекарств (салицилаты, клофибрат и др.), которые конкурируют с тироидными гормонами за связь с этими белками, особенно после окончания приема тиростатических препаратов.

В большинстве случаев при тиротоксическом кризе или в начале его развития выявляется повышение содержания T_3 и T_4 в сыворотке крови. Однако нет полной корреляции между уровнем тироидных гормонов в крови и степенью выраженности клинических проявлений криза. Это связано, вероятно, с тем, что внеклеточный уровень тироидных гормонов не соответствует их внутриклеточному содержанию. Установлено, что тироксин в связанной форме с тироксинсвязывающим преальбумином комплексируется мембранами клеток и T_4 транспортируется внутрь мембраны, где происходит его конверсия T_3, а последний поступает лишь после этого во внеклеточное пространство и в кровь или внутрь клеток. Не исключено, что при тиротоксическом кризе блокируется поступление образовавщегося в толще мембраны клетки T_3 в кровь, вследствие чего он далее транспортируется только к ядру и митохондриям клетки.

Избыток тироидных гормонов вызывает усиление катаболизма и ускорение окислительных процессов внутри клетки. Снижается масса тела больного, быстро расходуются источники энергии — уменьшается содержание гликогена и жира в печени. Катаболизм белков мышц сопровождается резкой мышечной слабостью. Повышение окислительных процессов на периферии (окисление жиров, углеводов и в последнюю очередь белков), с одной стороны, требует постоянного достаточного количества кислорода, а с другой — образуется избыточное количество тепловой энергии, которая вызывает гипертермию. Наблюдаемые при этом тахикардия, тахипноэ, повышение систолического объема крови и систолическая артериальная гипертензия являются до известной степени компенсаторными реакциями для удовлетворения повышенной потребности периферических тканей в кислороде и рассредоточения образовавщейся тепловой энергии. Кроме того, тироидные гормоны могут оказывать прямое токсическое влияние на сердечную мышцу.

Эти факторы приводят к развитию сердечно-сосудистой недостаточности и мерцательной аритмии. Избыточное количество тироидных гормонов в крови вызывает нарушения функции ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

Диффузный токсический зоб сопровождается повышением скорости обмена кортикостероидов в организме, усилением их распада, выведения и преимущественным образованием менее активных соединений. В результате при этом заболевании раз-

вивается относительная надпочечниковая недостаточность, которая усиливается при тиротоксическом кризе.

Кроме того, при тиротоксикозе вообще, а особенно при тиротоксическом кризе наблюдается активирование калликреин-кининовой системы, что проявляется резким повышением содержания брадикинина, кининогена, активности кининаз и других компонентов системы. Эти нарушения приводят к выраженным расстройствам микроциркуляции, развитию необратимой гипотензии и коллапса, которые являются неотъемлемой частью клинической картины финальной стадии тиротоксического криза.

Клиника тиротоксического криза сопровождается резким нарушением функции ряда систем и органов, в частности ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, а также печени и почек. Выражены психическое и двигательное беспокойство вплоть до острого психоза или, наоборот, сонливость (реже), дезориентация и даже коматозное состояние, высокая температура (выше 38 °С), удушье, боли в области сердца, тахикардия, достигающая 150 в минуту, иногда мерцательная аритмия. Кожа горячая, гиперемированная, влажная от профузного пота, с гиперпигментацией складок. Боли в животе, сопровождающиеся тошнотой, диареей, иногда желтухой и, редко, картиной острого живота. Часто гепатомегалия, особенно при сердечно-сосудистой недостаточности.

Выраженность психоневрологических симптомов тиротоксического криза имеет и прогностическое значение, так как прогрессирующая спутанность сознания, потеря ориентировки, заторможенность являются предвестниками тиротоксической комы, почти всегда заканчивающейся летально.

Неблагоприятным прогностическим знаком при тиротоксическом кризе служит также желтуха, появление которой указывает на угрозу острой печеночной недостаточности.

Самым опасным осложнением тиротоксического криза является сердечно-сосудистая недостаточность. Дистрофия миокарда и снижение его функциональных резервов, развивающиеся при диффузном токсическом зобе, усугубляются гипоксией, выраженными метаболическими и микроциркуляторными нарушениями периода тиротоксического криза. В этой связи около половины летальных исходов при тиротоксическом кризе связано с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Диагноз диффузного токсического зоба основывается на результатах клинического обследования и подтверждается лабораторными данными. Необходимо отметить, что в поликлинических условиях чаще встречается гипердиагностика диффузного токсического зоба, и нередко среди лиц, поступающих в отделения эндокринологии с таким диагнозом, выявляются больные с неврастенией, нарушениями психики, *нейроциркуляторной дистонией*. Если у больного с диффузным токсическим зобом кисть теплая и влажная, то у больного неврастенией — холодная, влажная от

липкого пота. Похудание может наблюдаться при обоих состояниях, однако повышение основного обмена до высоких цифр встречается при диффузном токсическом зобе, причем уровень холестерина в крови у этих больных, как правило, снижен, тогда как при неврастении как основной обмен, так и содержание холестерина в сыворотке крови в пределах нормы.

Большое диагностическое значение имеет исследование содержания гормонов в крови (T_4, T_3, тироксинсвязывающие белки). У больных с диффузным токсическим зобом уровень T_4 и T_3 в сыворотке крови повышен. Необходимо иметь в виду, что увеличение уровня общего тироксина в сыворотке крови еще не является свидетельством повышения функции щитовидной железы. Встречается так называемый синдром повышенного содержания тироксинсвязывающего глобулина, для которого характерна высокая концентрация общего T_4 и тироксинсвязывающего глобулина при нормальном показателе свободного T_4 и ТТГ. Это наследственное заболевание, и у многих родственников таких лиц повышенный уровень T_4 сочетается с соответствующим увеличением концентрации тироксинсвязывающего глобулина. Данная патология наследуется как признак, сцепленный с Х-хромосомой.

Кроме того, повышение уровня T_4 и T_3 в сыворотке крови встречается при синдроме резистентности к тироидным гормонам, который наследуется как доминантный признак, и данная патология связана с нарушением взаимодействия гормона с клеточными рецепторами.

В некоторых случаях выявляются нормальная концентрация T_4 и избыточное содержание T_3 в сыворотке крови — так называемый T_3 — тиротоксикоз, клиническая картина которого не отличается от таковой обычного тиротоксикоза.

Необходимо отличать так называемый йод-базедов феномен — состояние, при котором клиническая картина гипертироза развивается в случае применения препаратов йода в больших дозах, в том числе у лиц, находящихся в эндемичной по зобу местности. Развитие гипертироза в этих случаях связывают с тем, что гиперплазированная щитовидная железа, которая постоянно встречается при йодной недостаточности, продолжает поглощать йод, как и ранее, хотя йодная недостаточность ликвидирована. Это в свою очередь приводит к избыточной секреции тироидных гормонов. Кроме того, нельзя исключить и другую возможность, когда в период йодной недостаточности наряду с диффузной гиперплазией имеются узлы, которые в условиях недостатка йода никак себя не проявляют, а при достаточном количестве йода начинают функционировать автономно, избыточно продуцируя тироидные гормоны.

Для диагностики диффузного токсического зоба широко используются радионуклидные методы исследования. Радиодиагностика выявляет повышенное поглощение радиоактивного йода, так же как и ^{99m}Tc. Наряду с определением поглощения радиоак-

тивного йода проводится сканирование щитовидной железы (рис. 21), которое можно сочетать с пробой с трийодтиронином. Угнетение поглощения радиоактивного йода после приема T_3 исключает диагноз диффузного токсического зоба. В настоящее время вместо этого теста широко применяется проба с тиролиберином, которую можно проводить беременным. Нормальный ответ секреции ТТГ на введение тиролиберина исключает диагноз диффузного токсического зоба, тогда как при наличии его повышения уровня ТТГ в сыворотке крови в ответ на введение тиролиберина не происходит. При проведении пробы с тиролиберином следует иметь в виду, что некоторые фармакологические препараты (альдактон, сульпирин и др.), не меняя базальный уровень T_4, T_3 и ТТГ в сыворотке крови, резко повышают ответ ТТГ на введение тиролиберина. Это связывается с модуляцией рецепторов тиротрофов к тиролиберину или изменением гормонорецепторного взаимодействия T_3 в гипофизе.

Для дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба и тиротоксической аденомы щитовидной железы необходимо сканирование как до, так и после стимуляции ТТГ. Наличие тироидстимулирующих антител свидетельствует о диффузном токсическом зобе, а отсутствие — о тиротоксической аденоме.

Антитела к тироглобулину и к микросомальной фракции выявляется как при диффузном токсическом зобе, так и при аутоиммунном тироидите, для которого характерен гипотироз.

Диагностика офтальмопатии при отсутствии тиротоксикоза представляет определенные трудности. Антитела к тироглобулину и микросомальной фракции выявляются у 70—75 % больных с офтальмопатией, и титр антител у них значительно выше, чем у больных с диффузным токсическим зобом. При одностороннем экзофтальме необходимо исключить опухоль, кисту, эхинококк ретроорбитальной области. Для диагностических целей применяется ультрасонография или компьютерная томография, реже венография.

Выше указывалось, что претибиальная микседема чаще встречается в сочетании с диффузным токсическим зобом и офтальмопатией. При претибиальной микседеме титр ЛАТС-фактора в сыворотке крови повышен. Область кожи, пораженная претибиальной микседемой, концентрирует ^{99m}Tc-пирофосфат в большом количестве.

Лечение. Для лечения диффузного токсического зоба применяются тиростатические препараты, препараты йода, радиоактивный йод, хирургическое вмешательство. При тиротоксикозе легкой степени проводят лечение йодом в сочетании с β-блокаторами. Йодиды применяются для предоперационной подготовки по поводу тиротоксикоза, а также вместе с антитироидными препаратами для терапии тиротоксического криза. Традиционно для этой цели используется раствор Люголя или насыщенный раствор йодида калия, который назначают в дозе от 1 до 10 капель в день.

Люголевский раствор готовят по следующей прописи: Kalii iodidi 2,0, Iodi puri 1,0, Aq. destill. ad 30,0. В 5 каплях раствора содержится 180 мг йодидов.

Эффект терапевтических доз йодида (180—200 мг в день) проявляется уже через 3 нед: снижается уровень T_4 и T_3 в сыворотке крови, повышается реакция ТТГ на введение тиролиберина. Препараты йода тормозят биосинтез тироидных гормонов, при этом нарушается способность щитовидной железы поглощать из крови неорганический йод и снижается секреция T_4 и T_3. Кроме того, уменьшается чувствительность железы к стимулирующему действию ТТГ, а при диффузном токсическом зобе — к влиянию тироидстимулирующих антител.

Одновременно с препаратами йода назначаются β-блокаторы (индерал, анаприлин, обзидан) по 40—60 мг в сутки. Показано также применение резерпина по 0,1 мг 2—3 раза в день.

Клинический эффект приема йодидов — не только снижение и ликвидация явлений тиротоксикоза, но и уменьшение размеров, плотности и кровоснабжения щитовидной железы. У лиц, ранее лечившихся радиоактивным йодом или подвергавшихся хирургическому вмешательству, при этой терапии могут развиваться даже явления гипотироза.

Перхлорат калия, который поглощается щитовидной железой и конкурирует с йодом за связывание с йодконцентрирующей системой щитовидной железы и тем самым блокирует поглощение йода железой, может применяться в период предоперационной подготовки в суточной дозе 600—800 мг. В настоящее время применяется крайне редко.

Препараты лития в виде карбоната лития в суточной дозе 900—1500 мг с успехом используются для лечения диффузного токсического зоба. Литий стабилизирует мембраны и тем самым снижает стимулирующее действие ТТГ и тироидстимулирующих антител на щитовидную железу, а также содержание T_4 и T_3 в сыворотке крови.

Из методов консервативной терапии наиболее широко проводится лечение тиростатическими препаратами, среди которых наиболее распространены производные имидазола (мерказолил, карбимазол, метимазол) и тиоурацила (пропилтиоурацил).

Мерказолил блокирует образование тироидных гормонов на уровне взаимодействия моно- и дийодтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тироглобулина. Пропилтиоурацил ингибируют, как и мерказолил, образование тироидных гормонов путем снижения активности пероксидазы и образования йодтиронинов из йодтирозинов. Кроме того, пропилтиоурацил подавляет монодейодирование тироксина на периферии и его конверсию в T_3. Как известно, дейодирование происходит только в микросомальной фракции клеток, и ферментная система, катализирующая эту реакцию, состоит из дейодиназы-5′, дейодирующей T_4 с переходом его в T_3, и дейодиназы-5, дейодирующей T_4 с переходом его в об.T_3.

Мерказолил назначают в дозе 40—60 мг (при легком тиротоксикозе — 30 мг). Указанная суточная доза должна быть разделена на 4 приема (каждые 6 ч). Обычно такая доза в течение 2—3$^1/_2$ нед приводит к уменьшению симптомов гипертироза, масса тела больных увеличивается. С момента наступления эутироидного состояния доза антитироидных препаратов постепенно снижается: мерказолила до 5—10 мг в день. Прием поддерживающих доз антитироидных препаратов продолжается до 1—1$^1/_2$ лет. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиротоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы антитироидных препаратов.

При длительном приеме тиростатических препаратов вследствие длительного снижения уровня тироидных гормонов в крови усиливается секреция ТТГ, что приводит к стимуляции функции щитовидной железы и увеличению ее размеров (струмогенное действие). Для предупреждения такого действия антитироидных препаратов рекомендуется прием небольших доз тироидных гормонов (0,05—0,1 мг тироксина в день), причем подбирают дозу так, чтобы состояние больных оставалось эутироидным.

Н. Т. Старкова и Г. А. Котова (1980) одновременно с применением антитироидных препаратов назначают β-адреноблокаторы, например пропранолол по 40 мг каждые 6 ч. Для достижения клинического эффекта достаточно индерала (анаприлин, обзидан) в суточной дозе 40—100 мг. β-Симпатикотропный механизм опосредует только часть сопровождающих тиротоксикоз вегетативных и висцеральных расстройств и прямо не связан с выраженными метаболическими нарушениями (в том числе с расстройствами тканевого дыхания), которые во многом определяют тяжесть состояния. Вместе с тем клиническая практика показала, что фармакодинамический эффект β-адреноблокаторов при тиротоксикозе и кризе выражен больше, чем можно было бы ожидать, исходя из представлений о механизме их действия. Как теперь установлено, они уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин, благодаря чему уже через час после введения β-адреноблокаторов концентрация T_3 в крови снижается. Следует иметь в виду, что β-адреноблокаторы и другие симпатолитики не являются средством этиотропного лечения и должны использоваться только как дополнительная патогенетическая терапия.

Об эффективности антитироидной терапии можно судить по содержанию общего и свободного T_4 и T_3, количеству тироксинсвязывающих белков. В период лечения необходимо учитывать, что в этих условиях щитовидная железа больше секретирует T_3, чем T_4, поэтому уровень T_4 при эутироидном состоянии может быть даже несколько снижен или находиться на низшей границе нормы.

В комплексной терапии диффузного токсического зоба показано применение иммуномодуляторов (декарис, Т-активин). Проведенные нами совместно с Н. А. Петуниной исследования показали,

что иммуномодуляторы способствуют более быстрой нормализации функции щитовидной железы и восстановлению нарушенной функции иммунной системы. Это положительное влияние более выражено у Т-активина. Под влиянием декариса улучшение показателей иммунной системы наблюдалось лишь у лиц молодого возраста, тогда как у больных старше 60 лет прием декариса сопровождался ухудшением показателей функции иммунной системы. Поэтому Т-активин является препаратом выбора. Его назначают в виде 0,01 % раствора в инъекциях по 1 мл в течение 5 дней. Курсы лечения повторяются 4—5 раз с интервалами в 3—4 нед. Декарис применяется в дозе 150 мг 5 дней. Повторные курсы проводятся через 2—3 нед 2—4 раза.

Объективным контролем эффективности проводимого лечения является определение уровня тироидстимулирующих антител в крови, и снижение этих антител является хорошим прогностическим показателем, позволяющим надеяться на успех консервативного лечения. Такие же данные можно получить при постановке пробы с угнетением трийодтиронином или пробы с тиролиберином. Положительные результаты этих проб показывают, что функция щитовидной железы «ускользает» из-под влияния тироидстимулирующих антител (т. е. развивается иммунологическая ремиссия) и нормализуется функция системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа. Если, несмотря на длительную антитироидную терапию (1 год и более), уровень тироидстимулирующих антител в сыворотке крови не снижается или проба с угнетением T_3 и тиролиберином отрицательная, дальнейшее продолжение консервативной терапии можно считать бесперспективным и рекомендовать в этих случаях хирургическое вмешательство или лечение радиоактивным йодом (по показаниям).

Хирургическое лечение показано при тиротоксикозе тяжелой степени, большом увеличении щитовидной железы, отсутствии эффекта консервативной терапии, в том числе при тиротоксикозе у детей и беременных. Производится субтотальная субфасциальная резекция щитовидной железы по Николаеву, техника которой детально описана во многих руководствах по эндокринологии.

В период подготовки к операции больному проводят антитироидную терапию до возможно максимального снятия симптомов тиротоксикоза. Для предупреждения большой кровопотери (кровоточивость паренхимы железы) в течение 2 нед рекомендуется прием препаратов йода, которые уменьшают кровоснабжение щитовидной железы. Назначение препаратов йода сочетают с β-адреноблокаторами, прием которых необходимо продолжить и в послеоперационном периоде.

Недопустима отмена антитироидной терапии у больных тиротоксикозом для целей исследования или по другим причинам. В особенности это относится к β-адреноблокаторам, резкая отмена которых особенно опасна у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца, поскольку в таких случаях часто разви-

вается острая ишемия миокарда. Кроме того, возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности у больных тиротоксикозом после резекции щитовидной железы, если предоперационная подготовка включала применение β-адреноблокаторов. С целью профилактики послеоперационного тиротоксического криза рекомендуется продолжать тиростатическую медикаментозную терапию в течение 7—8 дней после субтотальной резекции щитовидной железы по поводу тиротоксикоза.

После тироидэктомии могут развиваться ранние осложнения (кровотечение, которое может вызвать асфиксию; парез возвратного нерва) и поздние (гипотироз, гипопаратироз). Возможен рецидив диффузного токсического зоба.

Лечение радиоактивным йодом показано в следующих случаях: при отсутствии эффекта от консервативной терапии, проводимой в течение длительного времени, наличии небольшого диффузного увеличения щитовидной железы у больного старше 40 лет; при рецидиве диффузного токсического зоба после хирургического вмешательства; при диффузном токсическом зобе, протекающем с выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью, которая не позволяет проводить длительный курс антитироидной терапии или осуществить хирургическое лечение.

Для этих целей используется ^{131}I, причем щитовидная железа больных, подвергающихся этому виду терапии, должна хорошо поглощать радиоактивный йод, что определяется предварительной радиойоддиагностикой. Лечебная доза радиоактивного йода зависит не только от способности железы поглощать йод, но и от ее размеров, которые определяют с помощью сканирования. Проводился сравнительный анализ результатов облучения щитовидной железы ^{131}I в лечебных дозах 6000—7000 рад и 3500 рад. Среди 326 больных, получивших ^{131}I в дозе 7000 рад, частота гипотироза через 7 лет после лечения составила около 40 %, тогда как при дозах 3500 рад — лишь 8—9 %. Большинство исследователей считают, что терапевтические дозы ^{131}I 3000—4000 рад должны быт оптимальными для большинства больных, тогда как в некоторых случаях (тяжелый тиротоксикоз с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности) эти дозы могут быть увеличены до 5000—6000 рад.

Лечение тиротоксического криза начинают с введения больших доз тиростатических препаратов и желательно пропилтиоурацила в связи с тем, что, помимо блокады биосинтеза гормонов щитовидной железы, препарат оказывает и периферическое действие, уменьшая конверсию T_4 в T_3. Первоначальные дозы составляют 600—800 мг; далее препарат вводят по 300—400 мг каждые 6 ч. Первоначальная ударная доза мерказолила 60—80 мг и далее по 30 мг каждые 6—8 ч. Если больной не может принять препарат per os, его вводят через назогастральный зонд.

Препараты йода вводят через 1—2 ч после начала лечения тиростатиками; в противном случае происходит накопление йода

в щитовидной железе, что после снижения дозы тиростатических препаратов вызывает усиление синтеза тироидных гормонов. Йодистые препараты вводят внутривенно: по 10 мл 10 % раствора йодида натрия или по 1 мл раствора Люголя каждые 8 ч либо дают per os по 30—50 капель один раз в день или по 8—10 капель каждые 8 ч. Препараты йода, так же как и тиростатики, блокируют процессы органификации йода, т. е. образование МИТ и ДИТ, а также снижают биосинтез тироглобулина и угнетают реабсорбцию коллоида и последующее высвобождение из него T_3 и T_4.

Водорастворимые препараты глюкокортикоидов (ацетат кортизола, сукцинат гидрокортизона по 200—400 мг в сутки) вводят внутривенно. В случае их отсутствия можно применять дексаметазон по 2—2,5 мг 4 раза в день или эквивалентные дозы других препаратов. Глюкокортикоиды, помимо влияния на сердечно-сосудистую систему, уменьшают периферическую конверсию T_4 в T_3 и высвобождение тироидных гормонов из щитовидной железы.

Для ингибирования активности калликреин-кининовой системы с целью профилактики и терапии тиротоксического криза рекомендуется введение ингибитора протеаз трасилола или контрикала в дозе 40 000 ЕД в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия в виде внутривенной инфузии.

Наряду с перечисленными препаратами при тиротоксическом кризе применяются адреноблокаторы и в первую очередь β-адреноблокаторы (индерал, обзидан, анаприлин), которые вводят внутривенно медленно по 2—10 мг каждые 3—4 ч. В случае применения per os доза препарата должна быть увеличена до 20—120 мг каждые 4—8 ч. Действие препарата при внутривенном введении проявляется уже через 3—8 мин. Помимо влияния на сердечно-сосудистые и психомоторные проявления тиротоксикоза, β-блокаторы снижают конверсию T_4 в T_3.

Возможно применение резерпина и гуанетидина (исмелин), однако эти препараты вызывают побочные явления в виде артериальной гипотонии, угнетения ЦНС; кроме того, их эффект развивается очень медленно.

В качестве жаропонижающих средств применять ацетилсалициловую кислоту и салицилаты не следует, так как они конкурируют с T_4 и T_3 за связь с тироксинсвязывающими белками крови и повышают уровень свободных T_3 и T_4 в крови. Показан для этих целей амидопирин, который наряду с жаропонижающим эффектом ингибирует активность калликреин-кининовой системы.

При сердечно-сосудистой недостаточности применяются препараты дигиталиса, диуретики, кислородотерапия.

В случае отсутствия эффекта от проводимого лечения и при наличии противопоказаний к применению β-адреноблокаторов производится плазмаферез или гемосорбция, которая позволяет вывести избыток тироидных гормонов из организма.

Наряду с инфузией различных препаратов (йод, кортикосте-

роиды и др.) в случае выраженных микроциркуляторных нарушений производится внутривенная инфузия 5 % раствора глюкозы, реополиглюкина, гемодеза, раствора альбумина.

Лечение офтальмопатии. Глазные симптомы диффузного токсического зоба (ретракция век, экзофтальм) по мере исчезновения симптомов тиротоксикоза также имеют тенденцию к регрессу. При значительно выраженном экзофтальме особое внимание необходимо уделять профилактике возможной инфекции (глазные капли с антибиотиками). Применение глазных капель, содержащих 5 % раствор гуанетидина, уменьшает ретракцию век.

При офтальмопатии (экзофтальм, хемоз) наряду с лечением тиротоксикоза рекомендуется прием кортикостероидов, например преднизолона, начиная с больших доз (50—60 мг в сутки), с постепенным снижением дозы (продолжительность лечения 1—2 мес). Если развиваются симптомы повышения давления в ретробульбарной области (резкая боль в глазных яблоках, чувство выталкивания глаз из орбит, ухудшение зрения вследствие сдавления глазного нерва), рекомендуется увеличить дозу глюкокортикоидов (иногда до 100 мг в сутки). Хорошие результаты получены при ретробульбарном введении глюкокортикоидов. Показано применение диуретиков и резеприна. Прием кортикостероидов можно сочетать с рентгенотерапией на область орбит в дозе 800—1000 рад. Как правило, под влиянием такой комплексной терапии уменьшаются инъекция сосудов склер, отечность век и протрузия глазных яблок на 1—3 мм. Если на фоне такой терапии офтальмопатия продолжает прогрессировать, рекомендуется декомпрессия глазниц с удалением отечной ретробульбарной клетчатки.

Хороший терапевтический эффект наблюдается при применении плазмафереза. Так, у 4 больных прогрессирование офтальмопатии продолжалось, несмотря на проведенное лечение кортикостероидами, включая ретробульбарное введение дексаметазона и рентгенотерапию на область глазниц. После 3 сеансов плазмафереза (по 1800 мл) течение заболевания стабилизировалось, а затем отмечалась регрессия клинических признаков офтальмопатии. Очевидно, плазмаферез показан в тех случаях, когда терапия глюкокортикоидами и Т-активином не стабилизирует течение офтальмопатии. Плазмаферез должен предшествовать рентгенотерапии.

При претибиальной микседеме местно на пораженную поверхность кожи применяются кортикостероиды (триамцинолоновая, бетаметазоновая, преднизолоновая мази, оксикорт и др.). Отмечено улучшение и после ультрафиолетового облучения пораженного участка кожи.

Прогноз. При диффузном токсическом зобе благоприятный. Более чем у 60—70 % больных ремиссия наступает под влиянием тиростатической терапии, приема препаратов йода. Часто ремиссия наступает спонтанно или в результате неспецифической терапии. Многочисленные работы, опубликованные в 1920—1940 гг.,

показывают, что под влиянием лечения, которое сейчас можно рассматривать как неспецифическое (санаторно-курортное лечение, физиотерапия, бальнеотерапия и др.), в 80—90 % наступала ремиссия. Эти данные подтверждают положение о возможности спонтанной ремиссии при диффузном токсическом зобе, как и при других аутоиммунных заболеваниях.

ТИРОТОКСИЧЕСКАЯ АДЕНОМА

Тиротоксическая аденома — гипертироидное состояние, вызванное избыточно функционирующей автономной аденомой (или несколькими аденомами) щитовидной железы.

Заболевание в 3—5 раз чаще встречается у женщин в любом возрасте (с небольшим превалированием возраста 40—60 лет), особенно проживавших ранее в эндемичной по зобу местности. Нередко токсическая аденома встречается и у детей.

Тиротоксическая аденома, как правило, небольшого размера (около 2—2,5 см в диаметре), тогда как солитарный эутироидный узел всегда больших размеров (4—5 см в диаметре). Особенность функциональной активности тиротоксической аденомы в том, что она избыточно секретирует тироидные гормоны автономно, независимо от секреции ТТГ. Механизм, посредством которого аденома приобретает такую автономность, неизвестен. Общепризнано, что для развития тиротоксической аденомы и автономной деятельности требуется 3—8 лет. Гистологически удаленная аденома состоит из скопления небольших фолликулов, выстланных гиперплазированным эпителием.

Клиническая картина тиротоксической аденомы идентична той, которая характерна для диффузного токсического зоба, за исключением более выраженных симптомов поражения сердечно-сосудистой системы и миопатии. В некоторых случаях у женщин пожилого возраста основными жалобами являются синусовая тахикардия или мерцательная аритмия, одышка, резкая мышечная слабость, приковывающая к постели, сонливость. Глазные симптомы тиротоксикоза могут иметь место, однако офтальмопатия при этом заболевании никогда не встречается.

Лабораторные исследования чаще подтверждают значительное повышение уровня T_3 в сыворотке крови при умеренно повышенном или нормальном содержании T_4. Некоторые аденомы секретируют йодопротеины, неактивные в гормональном отношении, в связи с чем содержание белково-связанного йода может быть значительно повышено. Тироидстимулирующие антитела у больных с тиротоксической аденомой не определяются. Радиойоддиагностика, особенно сканирование щитовидной железы, помогает выявить участки, усиленно поглощающие радиоактивный йод. Поглощение его щитовидной железой может быть резко снижено или полностью отсутствует в связи с угнетением секреции ТТГ гипофизом. Пробы с подавлением T_3 и с тиролиберином отрицатель-

ные, что свидетельствует об автономно функционирующей аденоме щитовидной железы.

Лечение тиротоксической аденомы хирургическое. В отдельных случаях (у больных в возрасте старше 40 лет) отдают предпочтение терапии радиоактивным йодом.

МНОГОУЗЛОВОЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Гипертироз может развиваться у больных, чаще всего женщин, у которых многие годы имелся многоузловой эутироидный зоб. Заболевание развивается в возрасте 50—60 лет. Повышенная секреция тироидных гормонов чаще происходит за счет оставшейся гиперплазированной ткани и реже за счет гиперфункции узлов. В первом случае патогенез заболевания напоминает развитие диффузного токсического зоба, и в сыворотке крови таких больных обнаруживаются тироидстимулирующие антитела. Сканирование щитовидной железы показывает наличие «холодных» узлов, однако наряду с повышенным поглощением йода оставшейся диффузной тканью щитовидной железы выявляются также «горячие», обычно небольших размеров узлы, продуцирующие в избытке тироидные гормоны. Существовавшее ранее мнение, что рак щитовидной железы сопровождается явлениями гипо- или эутироза, не совсем справедливо. В настоящее время появляется все больше публикаций о раке щитовидной железы, протекающем с клинической картиной тиротоксикоза, причем у некоторых больных фолликулярным раком и тиротоксикозом в сыворотке крови определяются тироидстимулирующие антитела.

Клиническая картина напоминает состояние при диффузном токсическом зобе, однако отсутствуют офтальмопатия и претибиальная микседема. В случае кровоизлияния в «горячий» узел наступает самоизлечение, а в дальнейшем такой узел трансформируется в кисту.

Лечение многоузлового токсического зоба хирургическое. Рекомендуется применять при этом антитироидные препараты или терапию радиоактивным йодом, при которой требуются (с учетом размеров щитовидной железы и ее узлов) более высокие дозы ^{131}I, чем при лечении диффузного токсического зоба. Следует отдавать предпочтение хирургическому методу лечения в связи с тем, что, во-первых, многоузловой зоб часто вызывает сдавление трахеи и пищевода, а во-вторых, нельзя исключить возможности малигнизации узлов железы.

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ

Аутоиммунный (лимфоматозный) тироидит описан Хашимото в 1912 г. Чаще встречается у женщин (по данным некоторых авторов, соотношение лиц женского и мужского пола составляет 10—15:1). Наиболее часто заболевание наблюдается в возрасте 40—50 лет.

Этиология и патогенез. Антитела к щитовидной железе в сыворотке крови больных, страдающих аутоиммунным тироидитом, были впервые обнаружены в 1956 г. В дальнейшем было установлено, что при этом заболевании выявляются антитела к тироглобулину, коллоидному компоненту щитовидной железы и микросомальному антигену.

Титр антитироидных антител при аутоиммунном тироидите зависит от активности аутоиммунного процесса и снижается по мере увеличения длительности заболевания. Однако наличие антитироидных антител не обязательно ведет к повреждению щитовидной железы. Для проявления цитотоксических свойств эти антитела должны кооперироваться с Т-лимфоцитами. Поэтому развитие аутоиммунного тироидита невозможно объяснить лишь механизмами гуморального иммунитета. Имеются многочисленные данные, подтверждающие участие механизмов клеточного иммунитета в патогенезе заболевания.

С помощью теста ингибиции миграции лейкоцитов показано, что при аутоиммунном тироидите Т-лимфоциты сенсибилизированы к антигенам щитовидной железы, в то время как при простом зобе и тиротоксической аденоме такая сенсибилизация лимфоцитов отсутствует.

Фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов, определяется у большинства больных, страдающих аутоиммунным тироидитом, при использовании в качестве антигена грубых экстрактов щитовидной железы, фракции микросом или митохондрий, полученных из клеток железы. В сыворотке крови лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (нетоксический коллоидный зоб, рак железы), а также у больных с другими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) такой фактор не определяется.

Представляет интерес, что у больных с аутоиммунным тироидитом, у которых применение тироидных гормонов не приводит к уменьшению зоба, количество фактора, угнетающего миграцию лимфоцитов, значительно выше по сравнению с теми больными, у которых прием тироидных гормонов способствует регрессу аутоиммунного зоба. Кроме того, уровень фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов, при диффузном токсическом зобе и аутоиммунном тироидите не коррелирует с уровнем антител к различным компонентам щитовидной железы.

Для развития аутоиммунного процесса в щитовидной железе недостаточно одного факта высвобождения антигенов железы в кровь, как считалось раньше. При подостром тироидите почти постоянно наблюдается выход антигенов (тироглобулина) щитовидной железы в кровяное русло, однако это не ведет к развитию аутоиммунных процессов, которые наблюдаются при аутоиммунном тироидите.

Патогенетическое значение различных антитироидных антител неодинаково. Антитела к тироглобулину имеют, по всей вероятности, наименьшее значение в нарушении структуры щитовидной

железы, но не исключено, что они способствуют повреждению щитовидной железы «клетками-убийцами» (киллерами).

Антитела к микросомальному антигену обладают способностью вызывать цитотоксические изменения в щитовидной железе, и постоянно выявляется прямая корреляция между титром этих антител и гистологическими изменениями в щитовидной железе, которые имеются при аутоиммунном тироидите. Значение антител к коллоидному компоненту щитовидной железы остается неясным. При аутоиммунном тироидите, однако, не во всех случаях выявляются также антитела к тироксину и трийодтиронину, значение которых в патогенезе заболевания пока не установлено.

Изучение HLA-системы показывает, что аутоиммунный тироидит сочетается с HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR5. Предполагается, что антиген HLA-DR5 может быть вовлечен в механизм образования зоба, HLA-DR5 является акцептором Т-супрессоров и стимулирует их к высвобождению простагландинов, а HLA-DR3 индуцирует хелперную функцию Т-лимфоцитов.

Таким образом, гипертрофическая форма аутоиммунного тироидита сочетается с антигенами HLA-DR5, тогда как атрофическая форма — с антигеном HLA-DR3.

У родственников лиц, страдающих аутоиммунным тироидитом, выявляются другие аутоиммунные заболевания: диффузный токсический зоб, пернициозная анемия, инсулинзависимый диабет (ИЗД), надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза, гипопаратироз и другие заболевания.

При аутоиммунном тироидите гистологически обнаруживается диффузная (иногда очаговая) инфильтрация щитовидной железы лимфоцитами и плазматическими клетками. При этом фолликулы щитовидной железы разрушены и базальная мембрана таких фолликулов повреждена. Характерно для этой патологии наличие больших эпителиальных оксифильных клеток, которые получили название клеток Ашкенази. Наряду с лимфоидной инфильтрацией встречаются очаги фиброза.

Клиническая картина. Характерна различная степень гипотироза. Значительно реже встречается тироидит с клинической картиной диффузного токсического зоба. Основные жалобы больного связаны с увеличением щитовидной железы: чувство затруднения при глотании, затруднение дыхания, нередко небольшая болезненность в области щитовидной железы. Увеличение ее симметричное; железа, как правило, плотной консистенции и при пальпации определяется «узловатость». Напряженность и небольшая болезненность щитовидной железы появляются при быстром увеличении ее размеров. При гипертрофической форме аутоиммунного тироидита щитовидная железа увеличена, при атрофической форме размеры ее в норме или даже уменьшены. Снижение ее функции характерно для обоих форм аутоиммунного тироидита. Гипертрофическая форма аутоиммунного тироидита в первые годы заболевания может протекать с явлениями тиротоксикоза.

При лабораторном исследовании выявляется наличие антител к компонентам щитовидной железы в сыворотке крови. Содержание в ней белково-связанного йода может быть повышено при нормальном уровне T_4. Это связано с тем, что увеличивается количество МИТ и ДИТ (некалоригенные йодпротеины) и снижается синтез тироксина. С другой стороны, при аутоиммунном тироидите возрастает количество других йодсодержащих белков (йодальбумин и др.). Дефект органификации йода подтверждается пробой с перхлоратом калия. Уровень йодтирозинов в крови повышается; иногда это сочетается с увеличением содержания T_3 в сыворотке крови при эутироидном или даже гипотироидном клиническом состоянии больных. При сканировании щитовидной железы выявляется снижение поглощения радионуклида.

При аутоиммунном тироидите выявляются и тироидстимулирующие антитела. У 2—5 % больных аутоиммунный тироидит сочетается с диффузным токсическим зобом. В этих случаях гистологическое исследование щитовидной железы показывает, что наряду с картиной лимфоцитарного тироидита имеются участки гиперплазии щитовидной железы. При сканировании наряду с низким поглощением йода щитовидной железой имеются участки с высокой его аккумуляцией. Пробы с подавлением T_3 и с тиролиберином отрицательные. Это свидетельствует о том, что стимуляция щитовидной железы находится под контролем не ТТГ, а тироидстимулирующих иммуноглобулинов. Отсутствие в таких случаях тиротоксикоза объясняется деструкцией большей части функционирующей ткани железы.

В то же время у части больных аутоиммунным тироидитом уровень ТТГ в крови повышен (наиболее ранний признак развивающегося гипотироза). Повышение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, которое встречается в ранних стадиях болезни, снижается при прогрессировании аутоиммунного тироидита в связи с разрушением и уменьшением функциональной активности ткани щитовидной железы.

Диагноз. Основывается на клинической картине и данных лабораторных исследований. Наличие среди других членов семьи аутоиммунных заболеваний подтверждает возможность аутоиммунного тироидита. Если титр антител к тироглобулину в сыворотке крови 1:100, а титр антител к микросомальной фракции выше 1:32, то без сомнения можно сказать, что у обследованного аутоиммунный тироидит. В этом случае нет необходимости в биопсии щитовидной железы. В случае выяснения сомнительного титра антител в крови показана биопсия щитовидной железы, помогающая правильной диагностике.

Как правило, титр антител в сыворотке крови коррелирует с активностью аутоиммунного ответа. Если имеются клинические данные о возможности злокачественного перерождения щитовидной железы, то необходима биопсия подозрительной ее области, несмотря на наличие высокого титра антител. Наличие у больного

явлений тиреотоксикоза также не исключает возможности злокачественного перерождения щитовидной железы.

Лечение. Специфической терапии аутоиммунного тироидита не существует. При явлениях гипотироза назначают тироидные препараты (тироксин, тиреоидин), а при симптомах сдавления трахеи производят операцию. Глюкокортикоидные гормоны (преднизолон, начиная с суточной дозы 40 мг с последующим ее снижением) назначают только при наличии аутоиммунного тироидита в сочетании с подострым тироидитом.

Описаны случаи, когда у больных, страдающих аутоиммунным тироидитом с явлениями гипотироза, в период беременности развилась спонтанная ремиссия. С другой стороны, имеются наблюдения, когда у больной с аутоиммунным гипотирозом, у которой до и в течение беременности отмечалось эутироидное состояние, после родов развились явления гипотироза.

Прогноз. Заболевание имеет тенденцию к медленному прогрессированию. В некоторых случаях самочувствие и работоспособность больных сохраняется в течение 15—18 лет, несмотря на кратковременные обострения. В период обострения тироидита могут наблюдаться явления незначительного тиротоксикоза или гипотироза; последний чаще встречается после родов. Наличие участков в щитовидной железе с низким поглощением радионуклида («холодные» узлы) служит показанием к тироидэктомии.

ФИБРОЗНЫЙ ТИРОИДИТ (ТИРОИДИТ РИДЕЛЯ)

Заболевание описано Риделем в 1896 г. Встречается значительно реже, чем аутоиммунный тироидит. Характеризуется увеличением щитовидной железы, нормальная структура которой замещается фиброзной тканью. Зоб, развивающийся в этих случаях, отличается необычной плотностью и может захватывать как одну, так и обе доли железы. В патологический процесс вовлекается не только строма железы, но и ее капсула. Гистологически не обнаруживают лимфоцитов и эозинофильных клеток Ашкенази, характерных для аутоиммунного тироидита. Почти постоянным симптомом фиброзного тироидита является сдавление трахеи и других органов.

Предположение, что фиброзный тироидит является последующей стадией аутоиммунного тироидита, не подтверждено. При зобе Риделя антитела к компонентам щитовидной железы не выявляются и лишь в единичных случаях обнаруживаются в низких титрах. Сочетание фиброзного тироидита с ретроперитонеальным или медиастинальным фиброзом, склерозирующим холангитом и ретробульбарным фиброзом позволяет предположить, что фиброзные поражения различных органов могут быть проявлением одного заболевания.

Обычно больные предъявляют жалобы на медленно развивающуюся дисфагию, нарушение дыхания, огрубение голоса, иногда

афонию. Развитие перечисленных симптомов связано со сдавлением фиброзной тканью близлежащих органов. В некоторых случаях увеличение зоба сопровождается усиливающимися явлениями гипотироза. Часто фиброзный тироидит расценивают как рак щитовидной железы. На сканограмме выявляются «холодные» узлы. Для подтверждения диагноза в некоторых случаях необходимо производить аспирационную биопсию, которую удается выполнить с трудом.

Лечение фиброзного тироидита хирургическое.

ПОДОСТРЫЙ ТИРОИДИТ (ТИРОИДИТ ДЕ КЕРВЕНА)

Подострый тироидит — воспалительное заболевание щитовидной железы, вероятнее всего, вирусной этиологии, описано де Кервеном в 1904 г. Течение заболевания может быть острым, хроническим или рецидивирующим.

Подострый тироидит встречается в 2—3 раза чаще у женщин, обычно в возрасте 20—50 лет.

Этиология и патогенез. Вирусная причина заболевания подтверждается многими данными. Развитию подострого тироидита предшествуют продромальные симптомы: общее недомогание, слабость и быстрая утомляемость, боли в мышцах, повышение температуры тела. Как правило, развитие подострого тироидита начинается после выздоровления от предшествующей вирусной инфекции. Описаны случаи возникновения заболевания после инфекции, вызванной аденовирусом, вирусом Коксаки, после эпидемического паротита, гриппа. У больных с подострым тироидитом выявляются высокие титры антител к вирусу Коксаки, аденовирусам, вирусам гриппа, эпидемического паротита, даже в тех случаях, когда в анамнезе указание на эти заболевания отсутствуют. Определяемые иногда незначительное повышение титра антитироидных антител и положительный тест торможения миграции лейкоцитов нормализуются при выздоровлении, что указывает на вторичный характер аутоиммунных изменений в связи с высвобождением антигенов из пораженной железы. Подострый тироидит не сочетается с диффузным токсическим зобом. У больных подострым тироидитом чаще, чем в популяции, выявляется антиген HLA-B35; имеются сообщения об увеличении антигенов HLA-DR5. Эти данные показывают, что предрасположенность к подострому тироидиту генетически детерминирована.

Подострый тироидит характеризуется умеренным увеличением щитовидной железы и незначительной воспалительной реакцией, в которую вовлекается и капсула железы. Воспалительная реакция сопровождается деструкцией, десквамацией и дегенерацией фолликулов, уменьшением или исчезновением коллоида. В первой фазе заболевания наблюдается инфильтрация нейтрофилами, полиморфно-ядерными и гигантскими клетками, которые состоят из гистиоцитов, агрегированных вокруг коллоида. В более поздней фазе нейтрофильная инфильтрация сменяется лимфоидной. Далее

в пораженном участке развивается фиброз, однако не такой распространенный, чтобы вызвать состояние гипотироза.

Клиническая картина. Один из основных симптомов — болезненность в области щитовидной железы, иногда с иррадиацией в ухо. Часто наблюдается дисфагия. Увеличенная щитовидная железа болезненна при пальпации. Эти симптомы часто сопровождаются повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Развиваются умеренно выраженные явления тиротоксикоза, что связано с высвобождением тироглобулина и избытка тироидных гормонов из фолликулов щитовидной железы, подвергшихся деструкции. Длительность острой формы заболевания составляет от нескольких недель до 1—2 мес, подострой — 3—6 мес. В конце заболевания возможны преходящие явления гипотироза. Даже после, казалось бы стойкого выздоровления заболевание может рецидивировать.

В острой стадии болезни у некоторых больных выявляются нейтрофильный лейкоцитоз или лимфоцитоз, повышение СОЭ. В сыворотке крови обнаруживается повышенный уровень T_4, T_3 и других йодированных органических компонентов, включая тироглобулин. Поглощение радиоактивного йода железой снижено, что отражает, с одной стороны, наличие деструктивных процессов в паренхиме, а с другой — торможение секреции ТТГ вследствие избыточного высвобождения тироидных гормонов в кровь.

Лабораторные данные при подостром тироидите де Кервена отличаются от результатов исследования, полученных при подостром аутоиммунном тироидите. В частности, поглощение радиоактивного йода при тироидите де Кервена снижено, тогда как при подостром аутоиммунном тироидите — в пределах нормы или повышено; титр антитироидных антител увеличен при аутоиммунном подостром тироидите, при тироидите де Кервена они отсутствуют или выявляются в предельно низких титрах, которые в дальнейшем нормализуются; при аутоиммунном подостром тироидите в сыворотке крови определяется увеличенное количество иммуноглобулинов, тогда как при тироидите де Кервена — α_2-глобулинов.

Лечение. В острой фазе рекомендуется прием нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин в обычных дозах) или глюкокортикоидов. Последние назначают начиная с больших доз: преднизолон по 30—40 мг в день с последующим снижением дозы и отменой через 3—4 нед. В литературе можно встретить рекомендации по назначению антибиотиков, сульфаниламидов, препаратов йода, тиростатиков и даже облучения щитовидной железы. В настоящее время установлено, что их применение на течение патологического процесса не влияет. Более того, прием антитироидных препаратов или облучение щитовидной железы может привести к гипотирозу. Явления тиротоксикоза, которые встречаются в первые дни заболевания, не требуют специальной терапии и проходят самостоятельно. При выраженном тиротоксикозе показано назначение β-адреноблокаторов. Хирургическое лечение не показано.

ГНОЙНЫЙ ТИРОИДИТ

Гнойный тироидит — сравнительно редкое заболевание, вызванное бактериальной инфекцией, чаще всего пиогенным стрептококком или золотистым стафилококком. Заболевание начинается остро, с увеличения щитовидной железы, которая болезненна при пальпации, напряжена, отечна, с локальной эритемой. Почти в 100 % случаев отмечается повышение температуры тела, в крови — нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Через несколько дней могут выявляться очаги флюктуации с прорывом содержимого наружу. Для подтверждения диагноза необходима аспирация содержимого с помощью шприца.

Лечение: антибиотикотерапия; иногда необходимо вскрытие образовавшегося абсцесса.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ

Эндемический зоб — увеличение щитовидной железы, которое развивается вследствие йодной недостаточности у лиц, проживающих в эндемичной по зобу местности. Эндемичной по зобу считается местность в том случае, если распространенность увеличения щитовидной железы даже I степени (см. классификацию в разделе «Диффузный токсический зоб...») достигает 5 % и более среди детей и подростков или 30 % и более среди взрослых, проживающих в данной географической зоне.

Суточная потребность в йоде составляет 180—280 мкг и при поступлении йода ниже 100 мкг в день развивается компенсаторное увеличение щитовидной железы.

Для эндемического зоба характерны: 1) повышение более чем до 50 % поглощения радиоактивного йода в течение 24 ч; 2) низкая экскреция йода с мочой, составляющая менее 50 мкг за 24 ч; 3) повышенный ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберином. Уровень тиротропина в крови повышен или в пределах нормы, содержание T_4 в сыворотке крови снижено или на нижней границе нормы, в то время как концентрация T_3 в сыворотке крови увеличена или в норме за счет повышения конверсии T_4 в T_3 (адаптационный механизм). Отношение содержания МИТ к ДИТ и уровня T_4 к T_3 в крови повышено.

Основная роль в этиологии эндемического зоба отводится йодной недостаточности, однако пермиссивное значение имеют и другие факторы (условия жизни населения, культурный и социальный уровень, количество микроэлементов, принимаемых с пищей, и др.).

Увеличение щитовидной железы объясняется ее компенсаторной гиперплазией в ответ на низкое поступление йода в организм, недостаточное для нормальной секреции тироидных гормонов. В ответ на снижение уровня тироидных гормонов в крови наблюдается повышение секреции ТТГ, которое является причиной вначале диффузной гиперплазии железы, а затем и развития узловых

форм зоба. Повышение поглощения щитовидной железой радиоактивного йода и преимущественная секреция T_3 являются отражением адаптационных механизмов, развивающихся в условиях зобной эндемии. Однако концентрация йода в щитовидной железе снижена. Если в норме в щитовидной железе приходится 500 мкг йода на 1 г ткани, то при эндемическом зобе — 100 мкг йода на 1 г ткани.

Эндемический зоб часто протекает с явлениями гипотироза, а в зонах тяжелой эндемии — микседемы и кретинизма, которые могут поражать от 1 до 10 % всей продукции (отдельные области Гималаев, Эквадора и других стран).

Лечение при больших размерах зоба и узловом зобе хирургическое.

Профилактика эндемического зоба проводится путем снабжения населения йодированной солью (групповая профилактика) или приема 1 таблетки антиструмина 1 раз в неделю (индивидуальная профилактика). В результате широких государственных противозобных мероприятий эндемический зоб в СССР ликвидирован как массовое заболевание.

Однако снижение внимания к вопросам профилактики эндемического зоба (отсутствие достаточного количества йодированной соли, нормальных условий ее хранения и др.) привело в последние годы к росту частоты случаев эндемического зоба, что диктует необходимость координации научных исследований и организационных мероприятий, направленных на профилактику этого заболевания.

ПРОСТОЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Простой нетоксический зоб — диффузное или узловое увеличение щитовидной железы, спорадически встречающееся в областях, неэндемичных по зобу. Функция щитовидной железы не изменена, отсюда и название «нетоксический зоб».

В большинстве случаев течение простого нетоксического зоба доброкачественное, однако всегда следует иметь в виду возможную малигнизацию, особенно узловых форм зоба. Распространение простого нетоксического зоба носит семейный характер. Чаще он встречается у женщин. Это позволяет предположить, что в патогенезе его развития имеются нарушения биосинтеза тироидных гормонов, которые не удается выявить с помощью существующих методов исследования. Как правило, уровень ТТГ, T_4 и T_3 в крови в пределах нормы. Высказываются мнения о воздействии субпороговых количеств струмогенных веществ или о длительной минимальной стимуляции ТТГ, однако достоверных данных, подтверждающих эти предположения, не имеется. Очевидно, у этих больных при незначительном снижении поступления йода в организм уменьшаются биосинтез и секреция тироидных гормонов, что ведет к повышению образования и выделения ТТГ, а следовательно, к гиперплазии щитовидной железы. В дальнейшем при повторении

таких эпизодов развивается узловой зоб, в том числе многоузловой зоб.

При гистологическом исследовании обнаруживаются два типа узлового зоба: 1) состоящий из фолликулов небольшого размера с незначительным содержанием коллоида и высокими, кубическими клетками; 2) состоящий из больших фолликулов, наполненных коллоидом и выстланных плоским эпителием. Встречается и сочетание этих двух типов. Кроме того, при узловом зобе наблюдаются кровоизлияния в узел, кисты, фиброз и кальцификация.

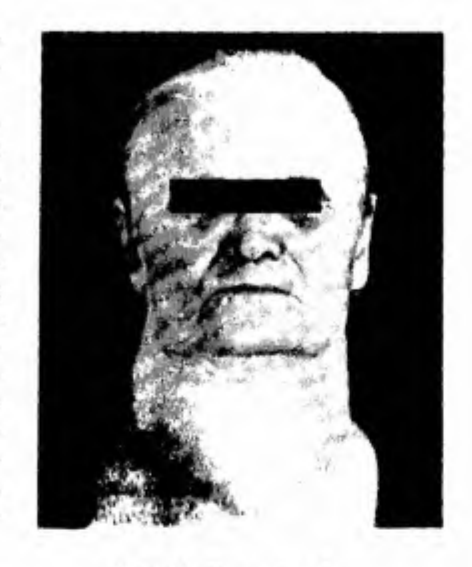


Рис. 22. Узловой зоб.

Узловой зоб (рис. 22) может длительное время сопровождаться эутиреоидным состоянием. Иногда отдельные узлы приобретают по непонятным причинам способность к автономному функционированию, что может привести к явлениям тиротоксикоза. Сканирование в этих случаях показывает наличие «горячего» узла, а пробы с угнетением T_3 и с тиролиберином подтверждают независимость секреции тироидных гормонов от гипоталамо-гипофизарной системы. Явления тиротоксикоза могут развиваться как при наличии одного узла (тиротоксическая аденома), так и при многоузловом зобе. Как правило, при многоузловом зобе гипертироз развивается медленно, в течение нескольких лет, чаще у женщин престарелого возраста, у которых заболевание протекает под маской сердечной недостаточности, резистентной к действию препаратов дигиталиса.

При наличии простого нетоксического зоба для профилактики развития узловых форм зоба рекомендуется применять тироидные гормоны: тироксин в дозе 0,15—0,2 мг в сутки или трийодтиронин в дозе 50—60 мкг в сутки. При уже развившихся узловых формах зоба такая терапия тироидными гормонами приводит в 55—65 % случаев к уменьшению размеров как одиночного, так и многоузлового зоба. Некоторые авторы указывают на большую эффективность при узловом зобе, достигающем значительных размеров, применения T_3, а не T_4. Оптимальная доза тироидных гормонов определяется, с одной стороны, отсутствием клинической картины передозировки гормонов, с другой — уровнем T_3, T_4 и ТТГ в крови. Если 5—6-месячная терапия узлового зоба оказывается неэффективной, рекомендуется оперативное вмешательство.

При тиротоксической аденоме и тиротоксическом многоузловом зобе проводится терапия радиоактивным йодом или хирурги-

ческое лечение. В послеоперационном периоде для профилактики рецидива узлового зоба рекомендуется продолжить прием тироидных гормонов.

Удаленный одиночный узел или многоузловой зоб должен быть направлен на гистологическое исследование для исключения возможной малигнизации.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Опухоли щитовидной железы по гистологическим признакам делятся на доброкачественные (фолликулярная и папиллярная аденома) и злокачественные. Рак щитовидной железы делят на папиллярный, фолликулярный, медуллярный, анапластический рак и злокачественную лимфому или иммунобластому.

Рак щитовидной железы в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Этиология. Хотя существует мнение, что эндемический зоб может в дальнейшем малигнизироваться, в действительности рак щитовидной железы более часто встречается в районах, свободных от зобной эндемии. Многочисленные наблюдения показывают, что облучение головы и области шеи у детей увеличивает частоту возникновения рака щитовидной железы, который развивается через 18—20 лет после облучения. В этой связи проведение у детей радиойоддиагностики противопоказано. Облучение щитовидной железы у взрослых не сопряжено с таким риском возможного развития рака щитовидной железы, как в детском возрасте.

Клиническая картина. Очень часто рак щитовидной железы представляет собой единичный безболезненный узел, обнаруживаемый при обследовании. В других случаях первые клинические признаки рака щитовидной железы являются следствием его метастазирования в легкие, кости или развития тиротоксикоза. Опухоль щитовидной железы может достигать больших размеров, фиксируя трахею и вызывая дисфагию, дисфонию или огрубение голоса.

Папиллярный рак встречается у детей, но чаще у взрослых 30—40 лет. Представляет собой многоузловой зоб, который может медленно развиваться в течение 10 лет и более. Дает метастазы в легкие. У детей и лиц в возрасте до 40 лет протекает более благоприятно.

Фолликулярный рак встречается у взрослых, чаще в возрасте 50—60 лет. Характеризуется медленным ростом, примерно в 40 % случаев метастизирует в кости, мозг, легкие, прорастает мышцы шеи, трахею. Метастазы фолликулярного рака поглощают радиоактивный йод. Длительность заболевания меньше, чем при папиллярном раке.

Медуллярный рак развивается из парафолликулярных клеток, содержащих большие ядра, характеризуется наличием фиброза и избыточным отложением амилоида, иногда с явлениями кальцификации. Часто сочетается феохромоцитомой, нейрофибромато-

зом, аденомой паращитовидной железы (множественный эндокринный аденоматоз II типа). Медуллярные опухоли продуцируют кальцитонин, что может сопровождаться гипокальциемией. Иногда такие опухоли секретируют АКТГ, серотонин, простагландины, что может сопровождаться клинической картиной синдрома Иценко — Кушинга, «приливами», сопровождающимися покраснением лица, диареей. Правильной диагностике опухоли помогает определение уровня кальцитонина в сыворотке крови. Медуллярный рак является солитарной опухолью желто-серого цвета, хорошо отграничен от окружающих тканей.

Анапластический рак — опухоль, состоящая из веретенообразных и гигантских клеток, так называемых клеток карциносаркомы и эпидермоидного рака. Опухоль быстро растет, прорастая близлежащие структуры, и приводит к летальному исходу в течение года.

Реже встречаются метастазы злокачественной опухоли в щитовидную железу. К таким опухолям относятся меланома, рак молочной железы, желудка, легких, поджелудочной железы, кишечника, а также лимфомы. В некоторых случаях бывает трудно определить локализацию первичной опухоли.

В последнее время многие исследователи указывают, что рак щитовидной железы протекает с картиной тиротоксикоза, но наличие его еще не исключает рака щитовидной железы, как считалось раньше.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Необходимо дифференцировать рак щитовидной железы от солитарного и многоузлового зоба. Единичные аденомы растут медленно, в течение нескольких лет, и обычно обнаруживаются пальпаторно при достижении диаметра не менее 0,5—1 см, как правило, случайно. Дисфагия, затруднение дыхания, боль характерны для опухолей больших размеров. Около 60—70 % узлов или аденом щитовидной железы гипофункциональны и плохо поглощают радиоактивный йод («холодный» узел), 20—25 % по своей способности поглощать радиоактивный йод не отличаются от нормальной (близлежащей) ткани железы и около 5—10 % имеет повышенную функциональную активность («горячий» узел), вызывая клиническую картину тиротоксикоза; такие узлы, как правило, имеют диаметр 3 см и более. Это различие в поглощении радионуклида выявляется при сканировании (рис. 23).

Для диагностики метастазов рака щитовидной железы используются ангиография и лимфография (рис. 24—26).

Многоузловой зоб развивается в течение многих лет, чаще у лиц, проживающих в эндемичной по зобу местности, и сравнительно редко подвергается малигнизации. Аутоиммунный тироидит, так же как и диффузный токсический зоб, как правило, не малигнизируется, однако сочетание зоба Хашимото или диффузного токсического зоба и рака щитовидной железы не является редкостью. «Горячие» узлы также редко малигнизируются, «холодные» узлы озлокачествляются чаще.

Дифференцированный рак щитовидной железы (папиллярный, фолликулярный) способен концентрировать радиоактивный йод, хотя значительно слабее, чем окружающая здоровая ткань. Однако нормальный биосинтез тироидных гормонов в клетках опухоли нарушен, и такая опухоль секретирует йодальбумин, не обладающий биологической активностью.

Часто диагноз рака щитовидной железы основывается на клинической картине. Правильной диагностике помогает биопсия щитовидной железы.

Лечение. В настоящее время применяются тироидэктомия, лечение радиоактивным йодом, рентгенотерапия.

Во всех случаях оперативного лечения узлового зоба удаленную опухоль направляют на экспресс-диагностику и операцию заканчивают только после получения результатов гистологического исследования. При раке щитовидной железы объем вмешательства зависит от стадии процесса: производится тотальная или частичная резекция щитовидной железы с удалением лимфатических узлов и вовлеченных в процесс окружающих тканей. В тех случаях, когда опухоль локализуется в области одной доли щитовидной железы, резекции подлежит и вторая доля, так как в большинстве случаев через внутриорганные лимфатические пути опухоль распространяется и на вторую, кажущуюся интактной долю железы. Фиксация опухоли к трахее и возвратному нерву свидетельствует о неоперабельности опухоли и наличии отдаленных метастазов.

После удаления злокачественной опухоли щитовидной железы назначается не менее чем на 8 нед терапия тироидными гормонами для подавления секреции ТТГ и возможного стимулирования оставшихся единичных клеток опухоли. Заместительная терапия проводится T_3 в дозе 60—80 мкг в сутки, T_4 — 0,2—0,3 мг в сутки. Через 2—3 нед после прекращения приема тироидных гормонов уровень ТТГ в сыворотке крови повышается до 45—50 мЕД/л, происходит стимуляция оставшейся ткани, которая способна накапливать йод. Больному после приема радиоактивного йода в дозе 1 мКи производят сканирование или исследование с помощью гамма-камеры, позволяющее выявить внетироидальную локализацию ткани щитовидной железы. Если обнаруживается только оставшаяся ткань в области щитовидной железы, проводят лечение радиоактивным йодом в дозе 50—60 мКи. В случае обнаружения отдаленных метастазов дозу йода увеличивают до 80—150 мКи. Через некоторое время в случае функционирования отдаленных метастазов дозу йода можно повторять через 2—3 мес.

Рентгенотерапия применяется при анапластическом раке и злокачественных лимфомах, которые являются рентгеночувствительными. Рентгенотерапия может проводиться в сочетании с химиотерапией.

Лечение радиоактивным йодом проводят при неоперабельной опухоли, а также во всех случаях после удаления гистологически подтвержденного рака щитовидной железы.

В качестве дополнения к одному из методов терапии рака щитовидной железы можно назначать прием таких антибиотиков, как адриамицин, блеомицин, дающих химиотерапевтический эффект.

ГИПОТИРОЗ

Гипотироз — заболевание, проявляющееся гипофункцией щитовидной железы и снижением содержания тироидных гормонов в сыворотке крови.

Этиология и патогенез. Различают первичный и вторичный гипотироз. Исследованиями последних лет в рамках вторичного гипотироза выделены собственно вторичный гипотироз, связанный с нарушением образования или секреции ТТГ аденогипофизом, и третичный гипотироз, при котором первично поражаются гипоталамические центры, секретирующие тиролиберин. Если при вторичном гипотирозе, как правило, имеются анатомические и структурные изменения передней доли гипофиза, то при третичном гипотирозе она интактна.

Первичный гипотироз обусловлен следующими причинами: а) аномалии развития щитовидной железы (ее дисгенез и эктопия); б) эндемический зоб и кретинизм; в) воспалительные заболевания щитовидной железы (тироидит Риделя, де Кервена, аутоиммунный тироидит Хашимото); г) тироидэктомия; д) терапия радиоактивным йодом; е) нарушение биосинтеза тироидных гормонов (врожденные дефекты ферментных систем, недостаток йода); ж) тиростатическая медикаментозная терапия (препараты йода, лития, тиростатики).

Вторичный гипотироз является следствием гипопитуитаризма, изолированной недостаточности ТТГ (врожденной или приобретенной), секреции биологически неактивного ТТГ.

Третичный гипотироз связан с первичным поражением гипоталамических центров, секретирующих тиролиберин.

В отдельную группу следует выделить так называемый периферический гипотироз, при котором в крови больного появляются антитела к тироидным гормонам (T_4 и T_3) или резистентность периферических тканей к действию этих гормонов вследствие уменьшения количества ядерных рецепторов к ним. В отдельных случаях развивается синдром низкого содержания трийодтиронина в крови, обусловленный нарушением в периферических тканях конверсии T_4 в T_3, что сопровождается значительным повышением в крови уровня T_4, но низким уровнем T_3. У 95 % больных наблюдается первичный гипотироз и лишь у 5 % — вторичный и третичный.

В основе развития гипотироза лежит длительный и выраженный дефицит специфического действия тироидных гормонов в организме со снижением окислительных процессов и термогенеза, накоплением продуктов обмена, что ведет к тяжелым функциональным нарушениям ЦНС, эндокринной, сердечно-сосудистой,

пищеварительной и других систем, а также к дистрофии и своеобразному слизистому отеку различных тканей и органов.



Рис. 27. Внешний вид больной гипотирозом.

В большинстве случаев внешний вид и жалобы больных гипотирозом достаточно характерны (рис. 27). Больные предъявляют жалобы на слабость, утомляемость, снижение памяти, сонливость, боли в мышцах, зябкость, запоры, кровоточивость десен, снижение аппетита и разрушение зубов. Внешне это медлительные, заторможенные, сонливые и апатичные люди с низким хриплым голосом, избыточной массой тела, одутловатым лицом и отечными «подушечками» вокруг глаз (периорбитальный отек), припухшими веками, большими губами и языком, отечными конечностями, сухой, утолщенной, желтоватого цвета кожей с гиперкератозом в области локтевых и коленных суставов. Физикальное исследование выявляет брадикардию, мягкий пульс, увеличение размеров средца и глухость его тонов, снижение систолического и нормальное или незначительно повышенное диастолическое давление. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно растут. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью. Мышцы увеличены в объеме. Сухожильные рефлексы снижены. Кисти и стопы холодные.

Гипотироз сопровождается выраженным отеком тканей и накоплением муцинозной жидкости в полостях тела (микседема). Иногда отек или выпот может носить локальный характер, как, например, в случае микседематозного гидроцеле. Микседематозный отек представляет собой экстрацеллюлярное отложение мукополисахаридов, резко увеличивающих гидрофильность тканей.

Обычно гипотироз развивается медленно, иногда первым симптомом заболевания является нарушение слуха, что заставляет больного прежде всего обратиться к отоларингологу. Снижение слуха обусловлено отеком слуховой (евстахиевой) трубы и образований среднего уха. Затрудненное носовое дыхание связано с набуханием слизистой оболочки носа, низкий охрипший голос — с отеком и утолщением голосовых связок. Одним из ранних симптомов гипотироза является увеличение и своеобразная пастозность языка с вдавлениями от зубов по его краям. В дальнейшем, если не проводится лечение тироидными гормонами, развиваются другие симптомы гипотироза.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы постоянны. Это связано с тем, что тироидные гормоны оказывают прямое действие на функцию сердца и при снижении их содержания в сыворотке крови наблюдаются брадикардия, ослабление сократительной способности миокарда; скорость кровотока и объем циркулирующей крови уменьшаются. В связи с плохим периферическим кровообращением кожа больных бледна, холодна, чувствительна к низкой температуре. Летаргия, сонливость, отеки, снижение сердечной деятельности заставляют предположить наличие у таких больных сердечной недостаточности, но терапия сердечными гликозидами малоэффективна. Размеры сердца увеличены, часто в полости перикарда накапливается жидкость с высоким содержанием белка и холестерина. На ЭКГ, кроме брадикардии, отмечается низкая амплитуда зубца *R* и всего комплекса *QRS*. Несмотря на гиперхолестеринемию и гиперлипидемию, четкие указания на более раннее и частое развитие атеросклероза у этих больных отсутствуют. Гипотироз создает худшие условия для обмена веществ в миокарде, в связи с чем развиваются явления стенокардии. В сыворотке крови повышается концентрация креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Это необходимо иметь в виду, чтобы избежать гипердиагностики инфаркта миокарда.

При гипотирозе нарушается функция почек. Скорость почечного кровотока уменьшается; снижается также скорость клубочковой фильтрации, которая может составлять лишь 75 % от нормы. В моче появляется умеренная протеинурия. Секреция ренина и альдостерона, как правило, не нарушена. У больных гипотирозом развиваются отеки, при этом общее количество воды и натрия в организме увеличивается.

При гипотирозе развивается атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, происходит муцинозная инфильтрация стенки толстого кишечника. Атрофия слизистой оболочки желудка сопровождается ахлоргидрией, ухудшением аппетита. Снижение моторики желудочно-кишечного тракта приводит к тошноте, рвоте, растяжению желудка и кишечника вплоть до развития мегаколон или паралитической непроходимости кишечника. Постоянным симптомом заболевания являются запоры. Снижение всасывания железа в кишечнике часто приводит к развитию гипохромной анемии. Гипотироз нередко сочетается с пернициозной анемией, которая также является аутоиммунным заболеванием.

Характерны для гипотироза сонливость, слабость, потеря интереса к окружающему, снижение памяти. Часто наблюдаются парестезии, реже — атаксия, нистагм и поражение периферических нервов (полинейропатия). Значительно реже встречаются нарушения психики: депрессивные состояния, галлюцинации, параноидные явления. Тироидные гормоны необходимы для созревания ЦНС, поэтому при врожденном гипотирозе в случае поздних диагностики и лечения возникают симптомы задержки развития психической деятельности.

Наряду с этим выявляются изменения со стороны нервно-мы-

шечной системы. Боли в мышцах, особенно по утрам, являются частым симптомом заболевания. Реже встречается тироидная миопатия с увеличением массы мышц, мышечной слабостью и псевдомиотонией. Скорость проведения глубоких рефлексов снижается, и регистрация скорости проведения ахиллова рефлекса является объективным критерием адекватности заместительной терапии.

Сопровождающие гипотироз тяжелые функциональные и морфологические нарушения в немалой степени обусловлены расстройством обмена веществ, что в свою очередь связано не только с недостатком тироидных гормонов, но и с дисфункцией других эндокринных желез. Показано, в частности, что у больных гипотирозом снижены функциональные резервы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, хотя концентрация кортикостероидных гормонов в крови этих больных может оставаться нормальной. Скорость распада кортизола уменьшается в связи со снижением активности 11-ß-гидроксидегидрогеназы, что сопровождается снижением экскреции 17-гидроксикортикостероидов. Образование кортизола также снижается, хотя его уровень в крови остается в пределах нормы. Сочетание идиопатического гипотироза или хронического аутоиммунного тироидита и идиопатической недостаточности надпочечников носит название синдрома Шмидта.

Нарушается функция половых желез у женщин: наблюдается меноррагия, бесплодие или вторичная аменорея вследствие нарушения цикла секреции ФСГ и ЛГ или повышения образования и высвобождения пролактина в результате усиления секреции тиролиберина, который наряду со стимуляцией секреции ТТГ высвобождает в повышенном количестве пролактин, приводят к галакторее.

При исследовании крови обнаруживаются гипохромная (редко гиперхромная) анемия, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, изредка моноцитоз, повышение СОЭ. Постоянным признаком является гиперхолестеринемия, иногда до 20,7—26 ммоль/л. Основной обмен снижен и составляет — 25—35 %. Незначительно понижена температура тела.

Наиболее тяжелым осложнением гипотироза, возникающим в связи с резкой недостаточностью гормонов щитовидной железы или их специфического действия, является гипотироидная, или микседематозная, кома. Это грозное осложнение гипотироза до недавнего времени заканчивалось летально почти в 80 % случаев. Гипотироидная кома может возникнуть при любой форме гипотироза: идиопатической атрофии щитовидной железы, аутоиммунном тироидите Хашимото, после тироидэктомии или терапии радиоактивным йодом, при вторичном гипотирозе. Как правило, она развивается у нелеченых или недостаточно леченных больных, чаще у женщин пожилого возраста (60—80 лет) в холодное время года вслед за различными стрессовыми ситуациями. Описаны единичные наблюдения, когда кома развивалась в ответ на проводимое в стационаре диагностическое иссле-

дование (например, рентгенологическое). Пневмония, которая у больных гипотирозом протекает, как правило, без лихорадки, тахикардии и лейкоцитоза, приводит к гипотироидной коме. Развитию комы способствует прием некоторых лекарственных препаратов (фенотиазины, фенобарбитал, наркотики, анестетики) в обычных терапевтических дозах. Другими провоцирующими факторами являются, как указано выше, стрессовые ситуации: охлаждение, кровотечение, инфаркт миокарда, церебрально-сосудистые пароксизмы, гипоксия, гипогликемия, различные травмы и др.

Наряду с описанными выше характерными симптомами гипотироза при гипотироидной коме постоянно выявляется гипотермия, иногда до 24 °С. Прогрессирующее снижение температуры тела значительно ухудшает прогноз. Гипотермия является следствием низкого основного обмена и неадекватного образования тепловой энергии. Однако в 15—20 % случаев гипотироидная кома протекает при нормальной и даже слегка повышенной температуре. Как правило, в этих случаях имеются сопутствующие (или предшествовавшие) инфекционно-воспалительные заболевания.

Гипотироидная кома сопровождается нарастающим торможением ЦНС (ступор и собственно кома), прострацией, полным угнетением глубоких сухожильных рефлексов. Самые серьезные нарушения, предопределяющие тяжелый прогноз, развиваются со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. У большинства больных с гипотироидной комой вследствие альвеолярной гиповентиляции происходит задержка углекислого газа, что ведет к повышению в крови P_{CO_2} и снижению P_{O_2}. Наряду с уменьшением мозгового кровотока это вызывает церебральную гипоксию.

Гипотироидная кома характеризуется прогрессирующей брадикардией (она может отсутствовать при выраженной сердечной недостаточности) и артериальной гипотонией (вначале снижается пульсовое давление).

Характерная для гипотироза атония гладкой мускулатуры у больных в состоянии гипотироидной комы может проявляться синдромом острой задержки мочи или быстроразвивающейся динамической и даже механической (мегаколон) кишечной непроходимостью. Очень часто развивается гипогликемия.

При отсутствии адекватного лечения происходит дальнейшее снижение температуры тела, урежается дыхание, нарастают гиперкапния и дыхательный ацидоз. Прогрессируют сердечная слабость и артериальная гипотония, что в свою очередь ведет к олигурии, анурии и метаболическому ацидозу. Гипоксия мозга сопровождается нарушением функции жизненно важных центров ЦНС. Непосредственной причиной смерти обычно является нарастающая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

Постоянно снижен уровень общего и свободного T_4 в крови. Содержание T_3 в крови также ниже нормы. Изменение уровня циркулирующего ТТГ — наиболее ранний признак гипотироза, так как его содержание (выше 10 мЕД/мл) повышается уже тогда,

когда концентрация T_4 и T_3 в сыворотке крови еще находится на нижней границе нормы.

Здесь важно упомянуть о двух исключениях, когда повышение уровня ТТГ в сыворотке крови не свидетельствует о гипотирозе: а) крайне редко встречается тиротоксикоз как результат избыточной секреции ТТГ гипофизом; б) у всех новорожденных после рождения отмечается транзиторное увеличение содержания ТТГ в сыворотке крови до высоких цифр (80—100 мЕД/мл), но спустя 48 ч уровень ТТГ снижается до нормы или даже не определяется. У новорожденных, страдающих гипотирозом, уровень ТТГ остается повышенным и спустя указанный период.

Диагноз и дифференциальная диагностика. В диагностике первичного и вторичного гипотироза решающее значение принадлежит изучению секреции ТТГ и исследованию поглощения радиоактивного йода щитовидной железой до и после введения гормона. Эти же тесты применяют для диагностики третичного гипотироза, но вместо ТТГ внутривенно вводят тиролиберин. Низкое содержание T_4 и T_3 в сыворотке крови и сниженное поглощение йода щитовидной железой остаются и после стимуляции ТТГ, если у больного имеется первичный гипотироз. При вторичном гипотирозе указанные показатели повышаются. При третичном гипотирозе уровень ТТГ в сыворотке крови не повышен и увеличивается в ответ на введение тиролиберина.

Повышение исходного уровня ТТГ в сыворотке крови является наиболее чувствительным индикатором недостаточной функции щитовидной железы после субтотальной тироидэктомии или лечения радиоактивным йодом, а также при аутоиммунном и других тироидитах. Своевременное выявление таких больных необходимо потому, что, несмотря на недостаточную секрецию тироидных гормонов, заболевание может в течение какого-то времени оставаться скрытым, но при определенных условиях развивается гипотироидная кома.

Выше указывалось, что тироидные гормоны необходимы для нормального развития ЦНС и всего организма. Недостаток тироидных гормонов в постнатальном периоде приводит к задержке физического и психического развития вплоть до его крайней степени — кретинизма, поэтому необходимы своевременная диагностика врожденного гипотироза и проведение заместительной терапии. В этой связи следует более подробно остановиться на вопросах диагностики врожденного гипотироза.

Диагностика врожденного гипотироза представляет определенные трудности. У новорожденных с различной степенью гипотироза, как правило, отсутствуют отклонения от нормы, т. е. масса и длина тела таких новорожденных не отличаются от этих показателей у здоровых детей.

Уровень трийодтиронина в крови, взятой из пупочных сосудов новорожденного, значительно ниже вследствие уменьшенной конверсии T_4 в T_3 и, вероятно, отражает меньшую потребность организма плода в биологически активных тироидных гормонах.

Установлено, что трансплацентарный переход тироидных гормонов минимальный, однако тироидные гормоны матери могут достигать плода в том случае, когда соотношение тироидных гормонов в сыворотке крови матери и плода изменяется.

Врожденный гипотироз можно заподозрить при наличии у новорожденных следующих симптомов: затрудненное дыхание, цианоз, желтуха и гипербилирубинемия, продолжающиеся более недели. Наличие пупочной грыжи выявляется более чем у 50 % новорожденных. Ребенок необычно спокоен (сомноленция, летаргия), мало плачет, плохо сосет, голос низкий, хриплый, язык большой, страдает запорами; передний родничок бо́льших, чем в норме, размеров, задний — открыт; выраженная гипорефлексия; конечности по отношению к туловищу короткие; иногда имеется периорбитальный отек; нос седлообразный, глаза широко расставлены.

При наличии у новорожденного признаков, указывающих на возможность врожденного гипотироза, необходимо провести рентгенологическое исследование скелета. Отсутствие окостенения в области дистального эпифиза бедра и проксимального эпифиза большеберцовой кости указывает на наличие у новорожденного гипотироза. При нормально протекающей беременности окостенение дистального эпифиза бедра появляется на 35—40-й неделе, в области проксимального эпифиза большеберцовой кости — на 40-й неделе беременности. Кроме того, при врожденном гипотирозе часто выявляются нарушения развития скелета (дефекты развития других костей).

Для подтверждения диагноза производятся вспомогательные лабораторные исследования: определение уровня холестерина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. При гипотирозе концентрация холестерина повышена, а щелочной фосфатазы понижена.

У новорожденных, страдающих гипотирозом, в отличие от здоровых уровень ТТГ в сыворотке крови остается повышенным и спустя 48 ч после рождения.

Лечение. Проведение заместительной терапии быстро ликвидирует симптомы и обменные нарушения гипотироза. Применяются следующие препараты тироидных гормонов: а) тиреоидин (высушенная щитовидная железа животных), стандартизация которого проводится по содержанию органически связанного йода. Содержание йода в тиреоидине должно составлять от 0,1 до 0,23 %. В зависимости от вида животного тиреоидин содержит T_4 и T_3 в соотношении 2—4,5:1 (2—3:1 в препарате щитовидной железы свиньи, 3:1 — крупного рогатого скота, 4,5:1 — овец); б) тироглобулин; в) трийодтиронин; г) тироксин; д) тиреокомб, одна таблетка которого содержит 70 мкг тироксина, 10 мкг трийодтиронина и 150 мкг йодида калия; е) тиреотом, содержащий 10 мкг лиотиронина и 40 мкг левотироксина, и тиреотом форте (30 мкг лиотиронина и 120 мкг левотироксина).

В кишечнике тиреоидин и тироглобулин вначале гидролизуются

и только потом содержащиеся в них T_4 и T_3 всасываются в кровь. Всасывание синтетического тироксина в кишечнике составляет 40—70 % (в среднем 50 %), а трийодтиронина 70—100 % (в среднем 85 %). У больных, получающих в сутки 120 мг тиреоидина, или 0,15 мг тироксина, или 0,05 мг трийодтиронина, уровень ТТГ в сыворотке крови находится в пределах нормы.

Начальные дозы тироидных гормонов назначают в зависимости от степени тяжести тироидной недостаточности, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. У взрослых лечение обычно начинают с доз меньших, чем те, которые необходимы для поддержания эутироидного состояния, так как быстрое повышение обменных процессов может привести к появлению стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности. Повышать дозу тироидных гормонов следует с осторожностью. Необходимо выждать время, требующееся для проявления полного эффекта применяемой дозы гормонов. Так, для проявления полного действия T_3 требуется $2—2^1/_2$ нед, T_4 — 4—6 нед.

У лиц молодого и среднего возраста осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы менее вероятны и лечение тироидными гормонами можно проводить более энергично. Начинают с 0,05 г тиреоидина в день и каждые 10 дней дозу препарата увеличивают на 0,025 г до уровня, при котором стойко поддерживается эутироидное состояние. Если последнее увеличение дозы препарата вызвало симптомы передозировки (тахикардия, эмоциональная лабильность, потливость, тремор конечностей и др.), дозу препарата вновь снижают до той, которую больной получал перед последним увеличением.

Препаратом выбора для лечения гипотироза является T_4 в дозе 0,15—0,2 мг в сутки, который восстанавливает количество T_4, связанного с белками крови, и его содержание в печени, а постоянная конверсия в T_3 создает минимальные колебания этого биологически более активного гормона в крови.

Адекватность заместительной терапии оценивается, с одной стороны, с помощью клинических симптомов (отсутствие признаков гипотироза и гипертироза), а с другой — данных биохимического исследования крови (нормальный уровень ТТГ, тироидных гормонов, белково-связанного йода, холестерина, креатинфосфокиназы). Ввиду того что клиническое улучшение наступает раньше, чем нормализация биохимических показателей, повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови указывает на недостаточность заместительной терапии. Заместительная терапия больным, страдающим гипотирозом, проводится пожизненно.

Лечение гипотироидной комы. Гипотироидная кома является состоянием, требующим немедленного оказания квалифицированной медицинской помощи. Повышенная ответственность при постановке диагноза гипотироидной комы диктуется двумя соображениями. С одной стороны, лечение необходимо начинать немедленно после госпитализации, поэтому на лабораторную диагностику рассчитывать не приходится, а с другой —

терапия, применяемая для купирования гипотиреоидной комы, может оказаться смертельной для больного с нормальной функцией щитовидной железы, находящегося в коматозном состоянии, вызванном другой причиной.

Выше отмечалось, что практически у всех больных гипотирозом имеется тяжелая дистрофия миокарда, обусловленная метаболическими нарушениями. Именно поэтому введение тироидных гормонов больным в состоянии гипотироидной комы может вызвать инфаркт миокарда или острую сердечную недостаточность. Таким образом, от определения в каждом конкретном случае необходимой и достаточной дозы тироидных гормонов во многом зависит конечный результат терапии при гипотироидной коме.

Сразу после госпитализации больного из вены берут кровь для определения уровня ТТГ, T_4, T_3, кортизола и, не дожидаясь результатов исследования, приступают к лечению, которое включает: 1) введение адекватной дозы тироидных гормонов; 2) применение глюкокортикоидов; 3) борьбу с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенацию; 4) лечение сопутствующих инфекционных и других заболеваний, которые привели к развитию комы.

Заместительная терапия проводится препаратами тироксина и трийодтиронина. Однако в связи с тем что при коматозном состоянии невозможно сразу осуществить патогенетическую диагностику и установить наличие первичного или вторичного гипотироза, лечение рекомендуется начинать с внутривенного введения гидрокортизона (одномоментно 50—100 мг, суточная доза до 200 мг). Такое начало лечения диктуется тем, что у больного со вторичным и третичным гипотирозом или с синдромом Шмидта (аутоиммунное поражение щитовидной и надпочечных желез) введение тироидных гормонов вызывает развитие острой недостаточности надпочечников.

Вслед за введением глюкокортикоидов назначают тироидные гормоны. Отдают предпочтение тироксину, который действует мягче, что особенно важно для лиц с ишемической болезнью сердца, так как конверсия T_4 в более активный T_3 происходит постепенно на периферии. Первоначальную суточную дозу T_4 400—500 мкг вводят внутривенно в виде равномерной медленной инфузии. В последующие дни суточную дозу уменьшают до 50—100 мкг. Под влиянием лечения в течение суток уровень ТТГ в сыворотке крови снижается, а уровень тироксина, наоборот, повышается до нормы, что служит критерием адекватной заместительной терапии.

Вместо тироксина ранее рекомендовалось внутривенное введение трийодтиронина в дозе 25—50 мкг. Однако в связи с тем что трийодтиронин значительно повышает риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в настоящее время выпуск препаратов трийодтиронина для парентерального введения прекращен.

Внутривенному введению тироидных гормонов следует отдавать предпочтение, так как гипотироидная кома постоянно сопро-

вождается выраженной атонией желудочно-кишечного тракта и нарушением кишечной абсорбции.

Симптоматическая терапия гипотироидной комы проводится с целью устранения гипоксии, нарушений водно-электролитного обмена, сердечно-сосудистой недостаточности и гипотермии. Пассивная оксигенотерапия в связи с низкой альвеолярной вентиляцией обычно не в состоянии устранить гипоксию и гиперкапнию, поэтому таким больным целесообразнее проводить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). С этой же целью необходимо устранить анемию путем переливания крови или эритроцитной массы (последнее предпочтительнее). Инфузионную терапию при гипотироидной коме следует проводить с большой осторожностью из-за опасности углубления сердечно-сосудистых расстройств. Желательно постоянное мониторное наблюдение за больным, находящимся в гипотироидной коме.

Гипонатриемия (ниже 110 ммоль/л) и гипохлоремия могут быть скорректированы внутривенным введением небольшого количества гипертонического раствора хлорида натрия. Однако эти и другие электролитные нарушения обычно проходят по мере наступления действия тироидных гормонов.

Для устранения гипотермии нельзя согревать больного с помощью каких-либо источников тепла, так как вследствие кожной вазодилатации может наступить сосудистый коллапс. Достаточно поместить больного в палату с температурой воздуха 25 °С.

Для подавления сопутствующей инфекции или предупреждения вспышки дремлющей инфекции обязательна энергичная терапия антибиотиками.

Высокая частота неудовлетворительных исходов гипотироидной комы, даже если лечение начато своевременно, свидетельствует об исключительной важности ее профилактики. Каждый больной, подвергшийся тироидэктомии или лечению радиоактивным йодом, должен быть взят на диспансерный учет и периодически проходить обследование с целью определения уровня ТТГ, T_4, T_3, белково-связанного йода и холестерина в сыворотке крови. Основная цель лечения гипотироза — достижение эутироидного состояния и его поддержание адекватной терапией, которая не должна прерываться.

Глава V

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Паратгормон и механизм его действия

Околощитовидные железы представлены двумя парами (верхние и нижние) небольших телец. Верхние околощитовидные железы образуются из дорсальной части IV бронхиального кармана. Они спускаются каудально вместе со щитовидной железой и рас-

полагаются на ее задней поверхности. Нижние околощитовидные железы образуются вместе с вилочковой железой из III бранхиального кармана. Если расположение верхних околощитовидных желез постоянно, то нижние часто могут оказываться интонированными (в том числе в щитовидную железу).

Околощитовидные железы — небольшие, коричневого цвета тельца размером 6 × 3 × 1 мм, массой около 100—120 мг (верхние 20—40 мг, нижние 30—50 мг), тесно прилежащие к задней поверхности щитовидной железы и имеющие с ней общие кровообращение и иннервацию. С возрастом цвет околощитовидных желез приобретает желтоватый оттенок в связи с развитием их стромы и отложением жира.

В железах различают главные, ацидофильные и переходные между этими видами (транзиторные) паратироциты. Основным видом являются главные клетки, цитоплазма которых богата гликогеном и липидами. Это небольшие клетки со светлой цитоплазмой, темными пузырьковидными ядрами, относительно небольшого размера комплексом Гольджи, секреторными гранулами и недостаточно развитой эндоплазматической сетью. Ацидофильные клетки, различные по форме, но крупнее главных клеток, имеют гранулированную цитоплазму и не содержат гликогена, ядра небольшие, темные. Паратгормон секретируют как главные, так и ацидофильные клетки. Считается, что наибольшей секреторной активностью обладают главные клетки, тогда как ацидофильные являются их производными и представляют собой секреторную фазу главных клеток или это стареющие, дегенерирующие клетки с незначительной гормональной активностью. По одним данным, ацидофильные клетки появляются в пубертатном возрасте, по другим — в возрасте 4—7 лет. Некоторые исследователи выделяют еще водяночно-светлые клетки, представляющие собой большие полигональные клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Другие считают, что водяночно-светлые клетки — это главные клетки в стадии высокой гормональной активности.

Паратгормон вместе с кальцитонином и витамином D (см. ниже) регулирует гомеостаз кальция в организме и представляет собой простую полипептидную цепь, состоящую из 84 аминокислотных остатков с мол. м. 9500; период полураспада около 10 мин. Паратгормон образуется на рибосомах в виде препропаратгормона — полипептида, состоящего из 115 аминокислотных остатков. Этот пептид транспортируется в область шероховатой эндоплазматической сети, где происходит отщепление пептида, состоящего из 25 аминокислотных остатков. Пропаратгормон состоит из 90 аминокислотных остатков и имеет мол. м. 10 200. Далее в комплексе Гольджи отщепляется полипептид из 6 аминокислотных остатков, функция которого состоит в обеспечении транспорта гормона из эндоплазматической сети в этот комплекс, где паратгормон «складируется» в секреторные гранулы и по мере необходимости поступает в кровяное русло.

В главных клетках образуется так называемый секреторный

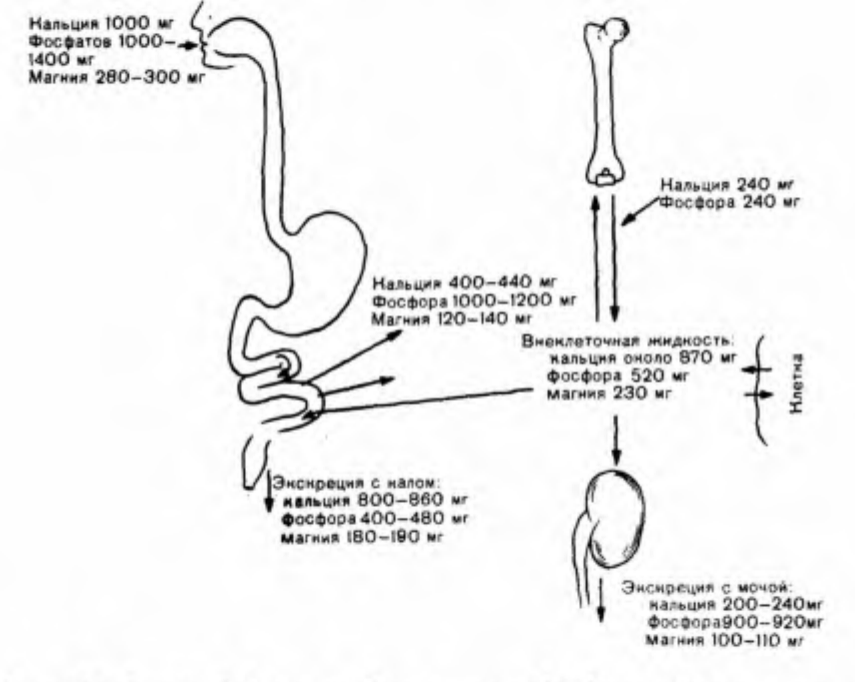


Схема 24. Суточный баланс и обмен кальция, фосфора и магния в организме. Объяснение в тексте.

белок, который связывает пропаратгормон и выполняет роль переносчика внутри цистернального пространства эндоплазматической сети.

Паратгормон взаимодействует с плазматическими рецепторами, что приводит к активации аденилатциклазы и повышению цАМФ как в крови, так и в моче. Основная функция паратгормона заключается в поддержании постоянного уровня ионизированного кальция в крови, и эту функцию он выполняет, влияя на кости, почки и посредством витамина D — на кишечник. Как известно, в организме человека содержится около 1 кг кальция, 99 % которого локализуется в костях в форме гидроксиапатита. Около 1 % кальция организма содержится в мягких тканях и во внеклеточном пространстве, где он принимает участие во всех биохимических процессах.

Наряду с этим паратгормон оказывает влияние на обмен фосфора и магния. В организме содержится около 600 г фосфора (85 % в скелете и 15 % в мягких тканях и во внеклеточной жидкости), тогда как магния — лишь 25 г (65 % в скелете и 35 % в мягких тканях). Обмен кальция, фосфора и магния в организме показан на схеме 24.

Ежедневное потребление кальция с пищей составляет около

1 г. Кальций всасывается в верхнем отделе тонкого кишечника. Это активный процесс, осуществляемый транспортным кальцийсвязывающим белком, который активируется 1,25-дигидроксивитамином D. Всасывание кальция в кишечнике усиливается при увеличении поступления кислот с пищей, диете с высоким содержанием белка, саркоидозе, беременности, тогда как щелочи, глюкокортикоиды, избыток фосфатов и оксалатов снижают его всасывание в кишечнике.

Значение кальция в организме велико. Концентрация кальция во внеклеточной жидкости 10^{-3} М и составляет около 70 % от уровня его в плазме крови, тогда как в цитоплазме концентрация кальция в тысячу раз меньше — 10^{-6} М; 90—99 % внутриклеточного кальция приходятся на кальций, локализованный в митохондриях и микросомах, где он находится в связанной форме с органическими и неорганическими фосфатами. В цитоплазме кальций связан кальмодулином. Ионы кальция (ионизированный кальций) необходимы для осуществления внутриклеточных процессов (сокращение скелетных и сердечной мышц, внутриклеточная секреция, как эндо-, так и экзокринная, передача нервного возбуждения, регуляция транспорта различных ионов через мембрану клетки, регуляция гликогенолиза и глюконеогенеза и др.). Кроме того, кальций принимает участие в поддержании стабильности клеточных мембран, активирует факторы свертывания крови VII, IX и X; в костной ткани обеспечивает процессы минерализации.

Содержание кальция в сыворотке крови составляет 2,25—2,55 нмоль/л (9—10 мг/100 мл), а ионизированного — 1,2 ммоль/л (4,8 мг/100 мл). В плазме кальций связывается белками крови, в основном альбуминами. Снижение кальция в сыворотке крови ниже 2 ммоль/л (8 мг/100 мл) приводит к стимуляции высвобождения паратгормона.

Концентрация неорганического фосфора в крови составляет 1,13 моль/л (3,5 мг/100 мл), а его ионизированной фракции — 0,61 моль/л (1,9 мг/100 мл). Около $^{2}/_{3}$ фосфора плазмы представляют его органические соединения, в основном фосфолипиды.

Содержание магния в сыворотке крови составляет 0,99 ммоль/л (2,4 мг/100 мл), а его ионизированной фракции — 0,53 ммоль/л (1,3 мг/100 мл).

Действие паратгормона на кости. Кость, как известно, состоит из белкового каркаса — матрикса и минералов. Постоянный обмен веществ и структура костной ткани обеспечиваются согласованным действием остеобластов и остеокластов. Остеокласты — большие многоядерные клетки — участвуют в процессах резорбции, т. е. рассасывания костной ткани; действуют только на минерализованную кость и не изменяют матрикс кости. Остеобласты — клетки, участвующие в новообразовании костной ткани и процессах ее минерализации. Это клетки, содержащие выраженную эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи.

Действие паратгормона на кость характеризуется двумя фазами: ранней, проявляющейся мобилизацией кальция из костей с

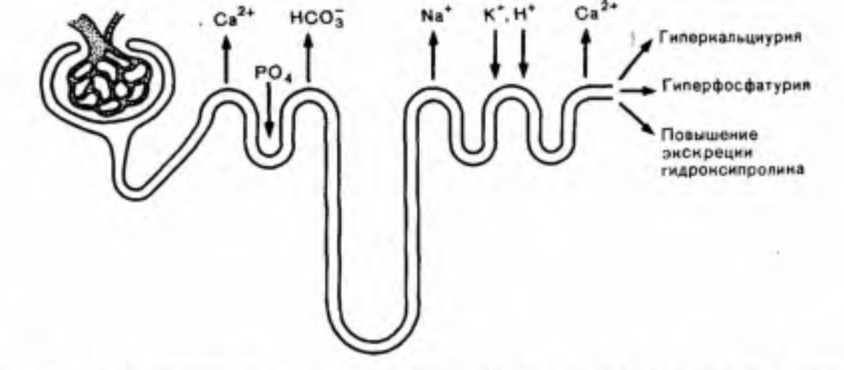


Схема 25. Механизм действия паратгормона на почки. Объяснение в тексте.

Стрелки, направленные вверх, означают повышение, а направленные вниз — снижение реабсорбции ионов в почечных канальцах.

восстановлением его уровня во внеклеточной жидкости, и поздней, когда наряду с резорбцией кости наблюдаются процессы образования новых ее клеток, сочетающиеся с повышенным синтезом лизосомальных ферментов, участвующих в процессах резорбции кости. Поздняя фаза угнетается ингибиторами белкового синтеза. Механизм действия паратгормона на костную ткань осуществляется через цАМФ, активирование цАМФ-зависимых протеинкиназ. В механизме действия паратгормона участвуют ионы кальция. Гиперкальциемия, индуцируемая паратгормоном, — результат проявления ранней и поздней фаз действия. При длительном избытке паратгормона наблюдается не только деминерализация костной ткани, но и деструкция матрикса, что сопровождается повышением содержания гидроксипролина в плазме крови и экскреции его с мочой. Активированные остеокласты синтезируют повышенное количество коллагеназы и других ферментов, участвующих в деструкции матрикса, например кислой фосфатазы.

Взаимодействие паратгормона осуществляется с рецепторами, расположенными на мембране не только остеокластов, но и остеобластов, где также отмечается повышение уровня цАМФ и вхождения кальция в цитоплазму. Это сопровождается повышением уровня щелочной фосфатазы, образованием новой костной ткани и увеличением минерализации кости.

Действие паратгормона на почки. В этом органе паратгормон оказывает два эффекта: с одной стороны, угнетает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, что ведет к фосфатурии и гипофосфатемии, с другой — увеличивает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, т. е. уменьшает экскрецию кальция. Однако при длительной гиперсекреции паратгормона (аденома околощитовидных желез) развивается такая значительная гиперкальциемия, которая, несмотря на повышение реабсорбции кальция, приводит к гиперкальцийурии. Паратгормон снижает

реабсорбцию бикарбонатов. Действие паратгормона на почки показано на схеме 25.

Кроме того, паратгормон повышает активность 1-гидроксилазы в почках, которая контролирует конверсию 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D, ответственный за повышение реабсорбции кальция в кишечнике посредством активации специфического кальцийсвязывающего белка. Механизм действия 1,25-дигидроксивитамина D подобен действию стероидных гормонов. После взаимодействия 1,25-дигидроксивитамина D с цитозольными рецепторами клеток слизистой оболочки тонкого кишечника происходят его активация и транслокация в ядро клетки, а также взаимодействие с геномом и последующая активация генов, ответственных за синтез кальцийсвязывающего белка. Считается, что этот белок ответствен за транспорт через мембрану клетки кишечника не только кальция, но и фосфора.

Кальцитонин и механизм его действия

Кальцитонин является гипокальциемическим гормоном и секретируется парафолликулярными или С-клетками щитовидной железы, которые отличаются от фолликулярных клеток не только конечным продуктом секреции, но и происхождением.

Парафолликулярные клетки несколько крупнее фолликулярных и содержат большое ядро, митохондрии, хорошо развитый комплекс Гольджи и ряд нежных гранул, содержащих кальцитонин, который высвобождается в ответ на гиперкальциемию.

Парафолликулярные клетки относятся к клеткам АПУД-системы, имеющим нервное происхождение (эктодерма нервного гребешка). У человека кальцитонин синтезируется не только в щитовидной железе, но также в вилочковой и околощитовидных железах.

Кальцитонин человека представляет собой полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков с такой последовательностью: Цис — Гли — Асн — Лей — Сер — Тре — Цис — Мет — Лей — Гли — Тре — Тир — Тре — Глн — Асп — Фен — Асн — Лиз — Фен — Гис — Тре — Фен — Про — Глн — Тре — Ала — Илей — Гли — Вал — Гли — Ала — Про — NH_2; мол. м. 3000. Период полураспада около 5 мин. Кальцитонин, помимо мономерной формы, может образовывать путем ковалентной связи димерные и не исключено полимерные формы гормона, однако биологически активной является только мономерная форма гормона. Было показано, что в процессе трансляции образуются препрокальцитонин и прокальцитонин с мол. м. около 13 000. В настоящее время получен кальцитонин человека, крупного рогатого скота, свиньи, овцы и лососевых рыб. Наиболее эффективным (в 10 раз) в биологическом отношении является кальцитонин лососевых рыб по сравнению с кальцитонином человека. Это связано с более длительным периодом полураспада и более длительным существованием гормонально-рецепторного комплекса.

Специфическим стимулятором секреции кальцитонина является повышение концентрации кальция крови более 2,25 ммоль/л (9 мг/100 мл). Кроме того, стимуляторами секреции кальцитонина являются катехоламины, осуществляющие свое действие через β-адренергические рецепторы, гастрин, холецистокинин, глюкагон, гастрин. Глюкагон и катехоламины, взаимодействуя с рецепторами, увеличивают содержание цАМФ, который стимулирует секрецию кальцитонина, так же как и паратгормона, т. е. цАМФ является внутриклеточным медиатором секреции кальцитонина. Кальцитонин метаболизуется почками, печенью и, возможно, костной тканью.

Биологический эффект кальцитонина проявляется снижением уровня кальция и фосфора в крови и осуществляется посредством его влияния на костную ткань и почки. В кости кальцитонин угнетает процессы резорбции, как кальция, так и белкового матрикса. Это проявляется снижением экскреции гидроксипролина и содержания кальция в крови. Одновременное уменьшение уровня фосфора в сыворотке крови является результатом снижения мобилизации фосфора из кости и непосредственной стимуляции поглощения фосфора костной тканью. Кальцитонин ингибирует активность и количество остеокластов. Уже через час после введения кальцитонина уменьшается образование остеокластов из клеток-предшественников. Механизм действия кальцитонина опосредуется цАМФ и активацией протеинкиназ, что сопровождается изменением активности щелочной фосфатазы, пирофосфатазной активности и активности других ферментов.

Инфузия кальцитонина человеку или экспериментальным животным приводит к увеличению экскреции кальция, фосфора, натрия, калия и магния. Кальцийурический и фосфорурический эффект гормона дополняет его действие на костную ткань, приводящее к гипокальциемии и гипофосфатемии. Как в костной ткани, так и в почках взаимодействие кальцитонина с рецепторами приводит к увеличению внутриклеточного медиатора — цАМФ. Если в костной ткани кальцитонин и паратгормон взаимодействуют в основном с остеокластами, то в почках эти гормоны взаимодействуют с клетками-мишенями в различных частях нефрона. Рецепторы к кальцитонину располагаются в восходящей части петли нефрона и дистальных канальцах, тогда как рецепторы к паратгормону находятся в проксимальных канальцах, нисходящей части петли нефрона и дистальных канальцах.

Наряду с паратгормоном и кальцитонином в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза большое участие принимает витамин D (D-гормон, холекальциферол или витамин D_2). Витамин D_3 образуется в коже из 7-дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолетового облучения. Однако витамин D_3 является неактивным. Некоторые авторы рассматривают его как прогормон, который путем гидроксилирования (25-гидроксилаза) сначала в печени превращается в 25-гидроксихолекальциферол (25-OHD_3), а затем в почках также путем гидроксилирования (1-гидроксила-

ла) — в 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25-$(OH)_2D_3$). Гидроксилирование в почках может осуществляться и другим путем (24-гидроксилаза) с образованием 24,25-$(OH)_2D_3$, который биологически менее активен, чем 1,25-$(OH)_2D_3$. Гидроксилирование витамина D происходит в митохондриях. Необходимо отметить, что витамин D_2 (эргокальциферол), содержащийся в растениях, в организме гидроксилируется тем же путем с образованием 1,25-$(OH)_2D_2$, который по биологической активности эквивалентен 1,25-$(OH)_2D_3$. Активирование витамина D в организме представлено на схеме 26. Синтез 1,25-$(OH)_2D_3$ в почках осуществляется при наличии паратгормона и кальцитонина.

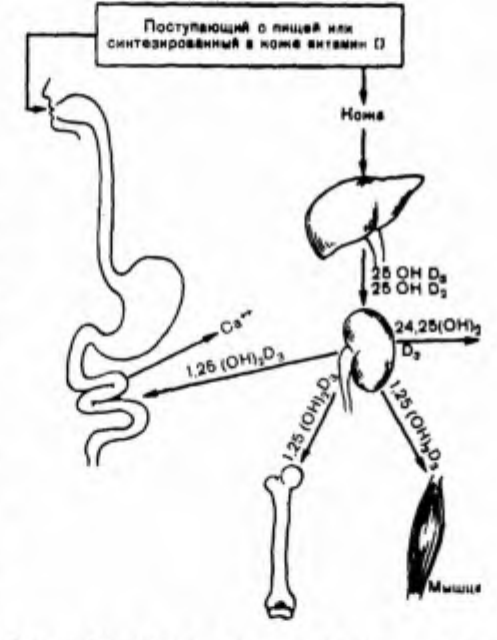


Схема 26. Схема активирования витамина D в организме. Объяснение в тексте.

Все формы витамина D в организме циркулируют в крови в связанном с белками состоянии. Это α-глобулин с мол. м. около 56 000. Концентрация витамина D в крови составляет от 1 до 10 нг/мл. Период полураспада — около 24 ч. 1,25-$(OH)_2D_3$ действует в кишечнике, увеличивая синтез кальцийсвязывающего белка, ответственного за транспорт кальция через мембрану клеток слизистой оболочки кишечника. В костной ткани 1,25-$(OH)_2D_3$ мобилизует кальций с использованием его во вновь образовавшейся костной ткани для процессов минерализации. Это действие витамина не зависит от паратгормона.

Наряду с этим 1,25-$(OH)_2D_3$ влияет на синтез коллагена, участвующего в образовании матрикса костной ткани. Механизм действия витамина в костной ткани блокируется ингибиторами транскрипции и синтеза белка и, вероятно, не отличается от действия 1,25-$(OH)_2D_3$ в кишечнике. 1,25-Дигидроксивитамин D_3 оказывает непосредственное влияние на почки, увеличивая реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах.

Мышечная слабость, развивающаяся при недостатке витамина D, объясняется влиянием этого гормона на обмен в мышечной ткани.

Помимо паратгормона, кальцитонина и витамина D, на гомеостаз кальция в организме влияют и другие гормоны: а) глюкокор-

тикоиды увеличивают глюконеогенез, используя матрикс костной ткани и повышая резорбцию кости, снижают активность остеобластов и скорость образования новой костной ткани, повышают экскрецию кальция почками и снижают абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте;

б) гормон роста повышает экскрецию кальция почками, активность остеобластов и процессы минерализации во вновь образовавшейся костной ткани и увеличивает активность остеокластов и деминерализацию в ранее образовавшейся кости;

в) тироидные гормоны (избыток T_3 и T_4) повышают экскрецию кальция с мочой, увеличивают процессы резорбции кости. Недостаток тироидных гормонов задерживает образование и созревание костной ткани;

г) глюкагон способствует развитию гипокальциемии посредством прямого влияния на кости (снижая процессы резорбции) и опосредованно — через стимуляцию высвобождения кальцитонина;

д) половые гормоны снижают экскрецию кальция с мочой и калом, стимулируют активность остеобластов.

ГИПЕРПАРАТИРОЗ

Гиперпаратироз — заболевание, развитие которого связано с избыточной секрецией паратгормона и повышением вследствие этого содержания кальция в сыворотке крови. Гиперкальциемия, которая является одним из ведущих симптомов гиперпаратироза, встречается и при других заболеваниях. Приводим их перечень.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся развитием гиперкальциемии

1. Гиперкальциемия вследствие избыточной секреции паратгормона:
   а) первичный гиперпаратироз;
   б вторичный гиперпаратироз;
   в) третичный гиперпаратироз;
   г) множественный эндокринный аденоматоз I и II типов;
   д) гиперпаратироз при эктопированном образовании паратгормона (псевдогиперпаратироз).
2. Эндокринопатическая гиперкальциемия:
   а) тиротоксикоз;
   б) хроническая надпочечниковая недостаточность;
   в) феохромоцитома;
   г) акромегалия.
3. Злокачественные новообразования:
   а) остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости;
   б) заболевания системы крови (лейкоз, лимфома, миеломная болезнь, лимфогранулематоз).
4. Медикаментозные гиперкальциемии:
   а) щелочно-молочный синдром;
   б) лечение тиазидовыми диуретиками;
   в) передозировка витаминов A и D;
   г) лечение препаратами лития.
5. Гиперкальциемия при иммобилизации:
   а) переломы костей;
   б) соматические заболевания, приковывающие больного к постели на длительный срок.

Этиология и патогенез. Первичный гиперпаратироз обусловлен аденомой или гиперплазией и реже карциномой околощитовидных желез. Причинами гиперпаратироза являются солитарная аденома (80—89 %), множественная аденома (2—3 %), гиперплазия (2—6 %) и рак околощитовидных желез (0,5—3 %). Размер аденомы околощитовидных желез колеблется от вишни до яйца, а масса от 25 мг до 80—90 г. В своем развитии аденома обязательно проходит стадию гиперплазии, которая часто клинически никак не проявляется. Аденома или гиперплазия околощитовидных желез может встречаться как часть множественного эндокринного аденоматоза (МЭА I и II).

Первичный гиперпаратироз очень редко встречается в возрасте до 20 лет; около половины всех случаев заболевания приходится на возрастную группу от 40 до 60 лет, причем у женщин эта патология встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Клиническая картина. Развитие клинических проявлений обусловлено гиперкальциемией как следствием гиперсекреции паратгормона. Клинические проявления первичного гиперпаратироза отличаются большим многообразием. Различают несколько клинических форм: костную, почечную, желудочно-кишечную (язва желудка, панкреатит, холецистит), сердечно-сосудистую (артериальная гипертония) и др.

Больные, страдающие гиперпаратирозом, предъявляют жалобы на общую слабость, потерю аппетита, тошноту, рвоту, запоры, похудание, боли в костях, слабость мышц конечностей, особенно проксимальных отделов. Нередко присоединяются полидипсия и полиурия или изменения психики: депрессия, ухудшение памяти, судороги и даже коматозные состояния. Некоторые из этих симптомов связаны с повышением уровня кальция в крови, другие — с нарушением функции отдельных органов и систем вследствие отложения солей кальция или непосредственного влияния паратгормона.

Мышечная слабость обусловлена атрофией мышц, которая претерпевает обратное развитие в случае успешной терапии гиперпаратироза. В атрофические процессы вовлекаются большие группы мышц, и при электромиографических исследованиях выявляется снижение амплитуды потенциалов сокращения мышцы. Считается, что эти нарушения, так же как и психические расстройства, являются следствием гиперкальциемии.

Наиболее часто встречаются костная и почечная формы гиперпаратироза.

Поражение костной системы — один из постоянных симптомов гиперпаратироза. Ранее считалось, что одним из наиболее частых поражений костной системы при гиперпаратирозе является генерализованный фиброзно-кистозный остит, который выявляется более чем у 50 % больных. В последние годы с связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляются реже (10—15 %). Кисты и гигантоклеточные опухоли располагаются, как правило, в длинных трубчатых костях и выяв-

ливаются при рентгенографии. Эти кисты также обнаруживаются в костях запястья, ребрах, костях таза. Гигантоклеточные опухоли на рентгенограммах имеют сетчатую структуру и характерный вид пчелиных сот. Иногда кисты или гигантоклеточные опухоли костей пальпируются как опухолевидные образования.

На рентгенограммах при этом обнаруживаются характерные изменения: эрозия внешней кортикальной поверхности, генерализованная деминерализация, локальные деструктивные процессы, часто кистозные. При гистологическом исследовании пораженной костной ткани выявляют уменьшение числа трабекул, увеличение многоядерных остеокластов и замещение клеточных и костномозговых элементов фиброваскулярной тканью.

При гиперпаратирозе чаще выявляется диффузная деминерализация костной ткани, которую очень трудно отличить от возрастного или постменопаузального остеопороза. Считается, что более частое выявление остеопороза в пораженной костной ткани связано с более ранней диагностикой гиперпаратироза, когда процессы, характерные для фиброзно-кистозного остита, сформировались еще не полностью. Эти данные отражают доминирующее влияние невысоких концентраций паратгормона, вызывающих диффузный остеолизис, а не локализованную остеокластическую пролиферацию. Наряду с этим у части больных выявляется характерная субпериостальная резорбция костной ткани, особенно характерная для фаланг пальцев кисти. Реже встречаются изменения костей черепа, которые не отличаются от обнаруживаемых в длинных трубчатых костях, т. е. субпериостальные эрозии, деминерализация и кисты. При перкуссии над кистами черепа выявляется характерный «арбузный» звук.

В большинстве случаев происходят изменения в костях позвоночника, характеризующиеся различной степенью остеопороза — от незначительной деминерализации позвонков до характерного «рыбьего позвонка», иногда с переломами тел позвонков. В этих случаях больные указывают на уменьшение роста за время заболевания. Изменяются пропорции тела, и кисти рук в положении стоя могут достигать уровня коленного сустава.

Почки вовлекаются в патологический процесс более чем в 60 % случаев гиперпаратироза, а иногда поражение почек может быть единственным его проявлением. Чаще это поражение протекает в виде мочекаменной болезни. В 13—15 % случаев заболевания обнаруживают одиночные камни, в 25—30 % случаев — множественные и в 30—32 % случаев — камни в обеих почках. В тех случаях, когда гиперпаратироз протекает в виде мочекаменной болезни, хирургическое удаление камня не приводит к выздоровлению; камень появляется в другой почке, а нередко и в оперированной. Камни почек при гиперпаратирозе состоят из оксалата или фосфата кальция. Прогноз мочекаменной болезни после удаления аденомы околощитовидной железы благоприятный.

Нефрокальциноз при гиперпаратирозе встречается значительно реже, чем мочекаменная болезнь. При этом развивается кальци-

фикация канальцев почек (эпителиального слоя, базальной мембраны и интерстициального слоя), которая обнаруживается рентгенографически. Лабораторные исследования выявляют снижение клубочковой фильтрации и функции проксимальных почечных канальцев (аминоацидурия, глюкозурия и снижение концентрационной способности почек). Эти изменения вызваны диффузным нефрокальцинозом и воспалительными явлениями вследствие присоединения инфекции.

Язва желудка или двенадцатиперстной кишки встречается у 15—18 % больных, страдающих первичным гиперпаратирозом. Развитие язвы желудка при гиперпаратирозе связано с повышением под воздействием гиперкальциемии секреции гастрина и соляной кислоты, которая возвращается к норме после удаления аденомы околощитовидной железы. Течение язвы желудка при гиперпаратирозе характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с сильным болевым синдромом, возможны перфорации), чем обычно при язвенной болезни желудка. Важно помнить, что применение в качестве лечения молочной диеты и щелочных солей, которые при язвенной болезни желудка дают хороший эффект, при язве желудка вследствие гиперпаратироза может привести к развитию гиперкальциемического криза (гиперпаратироз + щелочно-молочный синдром). Пептическая язва желудка при первичном гиперпаратирозе может быть проявлением МЭА I или II, а также сочетаться с синдромом Золлингера — Эллисона.

В 7—12 % случаев при первичном гиперпаратирозе встречается панкреатит. Наиболее характерно хроническое его течение с болевым синдромом, тошнотой, рвотой, стеатореей. Считается, что причиной панкреатита также является длительная гиперкальциемия.

При гиперкальциемии различной этиологии, включая первичный гиперпаратироз, вследствие отложения солей кальция в капсулу роговицы глаза развивается ободковый кератит (линейная кератопатия).

Нередко при первичном гиперпаратирозе наблюдаются поражение суставов — хондрокальциноз (отложение кристаллов фосфатгидрата кальция), некроз кожи вследствие отложения солей кальция, кальцификация ушных раковин. Отложение солей кальция в сердечную мышцу может вызвать некроз миокарда с клиникой острого инфаркта миокарда, а некроз почечных канальцев — картину острой почечной недостаточности.

В т о р и ч н ы й   г и п е р п а р а т и р о з является компенсаторной реакцией на длительную гипокальциемию, развивающуюся в результате нарушения процессов всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции), или при рахите, синдроме Фанкони и хронической почечной недостаточности. Явления гиперплазии развиваются во всех четырех околощитовидных железах. Содержание кальция в сыворотке крови в норме или даже снижено (почти никогда не бывает повышено), тогда как уровень неорганического

фосфора может быть повышен (при почечной форме вторичного гиперпаратироза) или снижен (при кишечной форме). Клинически вторичный гиперпаратироз сопровождается изменениями костной ткани (остеопороз, остеосклероз или фиброзно-кистозный остит). Хроническая почечная недостаточность сопровождается нарушением активности фермента 1-гидроксилазы и недостаточным образованием 1,25-$(OH)_2D_3$. Отсутствие последнего отрицательно сказывается на процессах всасывания кальция в кишечнике.

При проведении больным с хронической почечной недостаточностью гемодиализа развиваются тяжелая гипокальциемия вследствие постоянного вымывания солей кальция из организма, а также дистрофические изменения в костной ткани (остеопороз, остеодистрофия). В связи с постоянной гипокальциемией наблюдается повышенная секреция паратгормона, который усиливает изменения в костной ткани. При хроническом гемодиализе вторичный гиперпаратироз быстро переходит в третичный гиперпаратироз, когда гиперплазия околощитовидных желез трансформируется в аденому, избыточно секретирующую паратгормон. В этой стадии заболевания достаточно сложно провести дифференциальную диагностику первичного и третичного гиперпаратироза, так как клиническая картина, данные биохимического и рентгенологического исследований идентичны.

Псевдогиперпаратироз, или эктопированный гиперпаратироз, встречается при злокачественных опухолях различной локализации, чаще бронхогенном раке, раке молочной железы и др. Развитие псевдогиперпаратироза связано со способностью некоторых злокачественных опухолей секретировать паратгормон или паратгормоноподобное вещество, которое имеет перекрестную реакцию с паратгормоном в радиоиммунологическом исследовании и способно взаимодействовать с рецепторами к паратгормону. Обычно термин «псевдогиперпаратироз» применяется в случаях отсутствия метастазов опухолей в костную ткань. Кроме того, метастазирование опухоли молочной железы в кости также приводит к гиперкальциемии вследствие повышения резорбции кости и усиления остеолиза, который не блокируется стероидами или неорганическими фосфатами. При миеломной болезни и лимфоме гиперкальциемию связывают со способностью этих опухолей продуцировать остеокластический остеолиз, действие которого ингибируется стероидами. Показано, что наряду с остеокластактивирующим фактором метастазирование злокачественной опухоли в костную ткань сопровождается повышением PgE_2, который усиливает воспалительную реакцию и деструкцию костной ткани. Влияние простагландинов, так же как и остеокластактивирующего фактора, на костную ткань блокируется салицилатами, индометацином, тогда как влияние паратгормона на кость эти вещества и глюкокортикоиды не угнетают.

Гиперпаратироз встречается при трех наследственно обусловленных синдромах, которые передаются аутосомно-доминантным путем: множественный эндокринный аденоматоз I типа (МЭА I)

и II типа (МЭА II), семейная гипокальцийурическая гиперкальциемия. МЭА I (синдром Вермера) — аденоматоз гипофиза, поджелудочной и околощитовидных желез. Хромофобная аденома гипофиза может протекать с клинической картиной акромегалии или болезни Иценко—Кушинга. Опухоли поджелудочной железы (инсулинома, глюкагонома) протекают с соответствующей клинической картиной. Аденома околощитовидных желез обусловливает гиперпаратироз. У $^1/_3$ больных с синдромом Вермера встречается язва желудка, наиболее часто — при гастриномах (синдром Золлингера—Эллисона).

МЭА II (синдром Сиппла) протекает в виде двух вариантов: 1) МЭА IIA (гиперпаратироз, медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома). Медуллярный рак щитовидной железы обычно поражает обе ее половины. Встречается в молодом возрасте (около 20 лет) и сопровождается повышенной секрецией кальцитонина. Феохромоцитома наблюдается в $^1/_3$—$^1/_4$ случаев и часто двусторонняя; 2) МЭА IIB (медуллярный рак щитовидной железы — 95 %, феохромоцитома — более 60 %, множественный нейроматоз слизистых оболочек, деформации скелета, напоминающие синдром Марфана). Множественные невриномы локализуются на конъюнктиве, слизистых оболочках рта, желудочно-кишечного тракта, и часто эти клинические симптомы являются доминирующими. Изменения скелета выявляются у 85 % больных. Гиперпаратироз при МЭА IIB встречается редко.

Семейная гипокальцийурическая гиперкальциемия характеризуется развитием болезни в молодом возрасте (50 % случаев в первые 20 лет жизни, иногда сразу после рождения), доброкачественным течением, несмотря на повышенный уровень кальция в крови — 2,99 ммоль/л (12 мг/100 мл и выше), отсутствием других признаков гиперпаратироза (камни почек, язва желудка и др.), снижением экскреции кальция и магния с мочой, несмотря на гиперкальциемию и гипермагнезиемию.

У больных тиротоксикозом гиперкальциемия сопровождается снижением всасывания кальция в кишечнике и избыточной его экскрецией с мочой и калом. Имеются сообщения, что при тиротоксикозе содержание 1,25-$(OH)_2D_3$ в крови снижено. Антитироидная терапия восстанавливает нарушенный гомеостаз кальция.

Патогенез функциональных гиперкальциемий изучен еще недостаточно.

Гиперкальциемический криз встречается при первичном и третичном гиперпаратирозе, интоксикации витамином D и гиперкальциемии, сочетающейся со злокачественными опухолями. Исключительно редко криз развивается при других видах гиперкальциемии. Увеличение содержания кальция выше 3,49 ммоль/л (14 мг/100 мл) приводит к развитию признаков кальциевой интоксикации. Однако, по мнению некоторых исследователей, гиперкальциемический криз развивается лишь при повышении уровня кальция крови не менее 3,99 ммоль/л (16 мг/100 мл).

Гиперкальциемическому кризу, как правило, предшествует длительное течение гиперпаратироза с различной степенью выраженности поражений органов и тканей (почек, печени, желудка, ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем), которое предопределяет наличие ведущих клинических признаков.

Гиперкальциемический криз сопровождается анорексией, тошнотой, неукротимой рвотой, болями в области эпигастрия, иногда опоясывающего характера (острый панкреатит), запорами; полидипсия и полиурия сменяются олигурией и анурией, обезвоживанием организма. Отмечаются гипотония мышц и резкая мышечная слабость, боли в костях. Артериальная гипертония может выявляться в первые часы развития криза. Кожа сухая со следами расчесов из-за сильного зуда. Сухожильные рефлексы снижены.

Развиваются психоневрологические расстройства в виде депрессии, спутанности сознания, комы, психоза или психомоторного возбуждения.

На фоне анурии развивается сердечно-сосудистая недостаточность. В случае, если гиперкальциемия составляет 4,99 ммоль/л (20 мг/100 мл), угнетается деятельность ЦНС с торможением функции дыхательного и сосудодвигательного центров и развивается необратимый шок.

Гиперкальциемический криз может сопровождаться тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями. При высокой гиперкальциемии происходит отложение кальция в паренхиму внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа, слизистая оболочка желудка и кишечника, сосуды), что приводит к нарушению функции этих органов. Иногда возникают внутрисосудистые тромбозы, может развиться синдром диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Прогноз такого осложнения неблагоприятный.

Диагностика гиперкальциемического криза базируется на данных анамнеза и обследования больного. Необходимы ЭКГ, рентгенография скелета и почек, определение содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, белков, креатинина, остаточного азота крови и, если возможно, уровня паратгормона и цАМФ в крови и цАМФ в моче. Кальцийурия определяется пробой Сулковича.

Общий анализ крови выявляет умеренно выраженную нормохромную анемию, небольшой лейкоцитоз и повышенную СОЭ.

Для обнаружения костных изменений и мочекаменной болезни производится рентгенография.

Диагноз гиперпаратироза подтверждается определением содержания паратгормона в сыворотке крови и уровня цАМФ в моче. Эти два показателя наиболее достоверны и информативны.

Для дифференциальной диагностики гиперкальциемий применяется проба с тиазидовыми диуретиками и гидрокортизоном.

Проба с тиазидовыми диуретиками ставится для диагностики гиперпаратироза в тех случаях, когда уровень

кальция в сыворотке крови находится на верхней границе нормы. Другие диуретические препараты (фуросемид, этакриновая кислота и ртутные диуретики) для этих целей применяться не могут. При назначении 1 г и реже 2 г в день соответствующих диуретиков у больных гиперпаратирозом уровень кальция в сыворотке крови поднимается выше 2,62 ммоль/л (10,5 мг/100 мл — верхняя граница нормы), в то время как у практически здоровых лиц он остается в пределах нормы. У части здоровых лиц уровень кальция может превысить верхнюю границу нормы, однако его концентрация нормализуется в течение последующих дней, несмотря на продолжение приема диуретиков. У больных, страдающих гиперпаратирозом, в течение всего этого периода будет отмечаться постоянная гиперкальциемия.

Проба с гидрокортизоном проводится для дифференциации гиперкальциемии, вызванной секрецией паратгормона, от гиперкальциемии другой этиологии. Гидрокортизон назначают по 100—200 мг в сутки в течение 10 дней. У тех больных, у которых гиперкальциемия связана с избыточным приемом витамина D, саркоидозом, миеломной болезнью или метастазами злокачественных опухолей в кости, будет наблюдаться нормализация содержания кальция в сыворотке крови, тогда как при гиперпаратирозе уровень кальция в крови останется повышенным.

Проба с ингибиторами синтеза простагландинов проводится для дифференциальной диагностики гиперкальциемии. Ацетилсалициловая кислота (2—4 г в день) или индометацин (75—150 мг в день) назначаются в течение 7 дней. Нормализация содержания кальция в сыворотке крови после приема препаратов указывает на наличие вторичной гиперкальциемии вследствие метастазирования злокачественной опухоли в кости.

Выяснение природы гиперкальциемии и установление диагноза гиперпаратироза должны проводиться комплексно, включая исследования с целью подтверждения наличия аденомы железы: артериография, сканирование с ^{75}Se (селенометионин), термография, селективная катетеризация вен и определение содержания в оттекающей от желез крови паратгормона, компьютерная томография.

При рентгенографии иногда удается выявить смещение трахеи или пищевода. Сканирование с ^{75}Se более информативно, однако это вещество поглощается не только околощитовидными, но и слюнными железами и лимфатическими узлами. При оценке результатов исследования необходимо иметь в виду эти особенности поглощения селенометионина.

В последние годы для диагностики аденом околощитовидных желез применяется термография. Следует иметь в виду, что положительные результаты могут быть получены и при патологических состояниях щитовидной железы (воспалительный процесс в одиночном узле и др.).

Компьютерная томография позволяет выявить аденомы около-

щитовидных желез размером 2—3 см. Эта одна из высокоинформативных неинвазивных методик обнаружения аденомы железы.

К инвазивным методам исследования относятся селективная артериография, катетеризация вены и взятие оттекающей от железы крови для определения в ней паратгормона. Контрастное вещество вводят в верхнюю или нижнюю щитовидную артерию, и в 95 % случаев эта методика позволяет выявить аденому, гиперплазию или рак околощитовидных желез. При катетеризации вен катетер вводят в бедренную вену, и через нижнюю и верхнюю полую вены он достигает области шеи. Взятие крови в этой области и определение содержания паратгормона радиоиммунологическим методом позволяют диагностировать гиперпаратироз, который не удалось подтвердить всеми перечисленными выше методами исследования.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Диагноз гиперпаратироза базируется на данных анамнеза, жалобах больных, клинической картине (пептическая язва желудка, мочекаменная болезнь, панкреатит, хондрокальциноз, костные изменения — остеопороз, кисты костей) и результатах лабораторного исследования.

Постоянным признаком гиперпаратироза является гиперкальциемия; гипофосфатемия менее постоянна, чем повышение кальция в сыворотке крови. Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови увеличено. Менее постоянна гипомагнезиемия. Содержание хлоридов в сыворотке крови выше 102 ммоль/л характерно для первичного гиперпаратироза, тогда как при других видах гиперкальциемии их уровень ниже 102 ммоль/л. Наряду с повышением уровня хлоридов в крови определяется снижение количества бикарбонатов (гиперхлоремический ацидоз). Соотношение концентрации хлоридов в крови к фосфатам выше 33:1. Наряду с этим определяется повышение экскреции кальция, фосфора и гидроксипролина с мочой.

Лечение. В остром периоде заболевания все мероприятия направлены на борьбу с гиперкальциемией, в развитии и поддержании которой участвуют три компонента: избыточное высвобождение кальция из костной системы, повышенная абсорбция его в желудочно-кишечном тракте и недостаточная экскреция с мочой. Лечебные мероприятия направлены в первую очередь на повышение экскреции кальция и натрия с мочой, что достигается назначением фуросемида или этакриновой кислоты. В связи с тем, что у таких больных имеется выраженная дегидратация вследствие частой рвоты, необходима внутривенная инфузия изотонического раствора хлорида натрия. Восстановление внеклеточного водного объема до нормы, как правило, повышает экскрецию кальция с мочой до 300 мг/сут. Не только регидратация, но и повышение экскреции натрия с мочой усиливает экскрецию кальция. Комплексное применение диуретиков, регидратации и хлорида натрия позволяет увеличить выделение кальция с мочой до 500—800 мг/сут.

Форсированный диурез считается одним из наиболее эффективных методов лечения гиперкальциемии. В первые 2—3 ч внутривенно вводят 3 л изотонического раствора хлорида натрия, а затем 100 мг фуросемида каждые 2 ч или 40 мг этакриновой кислоты. В дальнейшем инфузия проводится с меньшей скоростью (суточная доза до 8—10 л). Каждые 2 ч прием мочегонных препаратов повторяют под контролем адекватности диуреза и регулярным лабораторным контролем (выявление и коррекция гипокалиемии, гипернатриемии, гипомагнезиемии и центрального венозного давления). При форсированном диурезе удается увеличить выделение кальция с мочой до 1000 мг в сутки и снизить содержание кальция в сыворотке крови на 0,25—0,5 ммоль/л (1—2 мг/100 мл).

Применяется также внутривенная инфузия раствора сульфата натрия или цитрата натрия, которые снижают содержание кальция в крови путем образования сульфата или цитрата кальция, которые выводятся почками.

Фосфаты (Na_2HPO_4 и KH_2PO_4) при внутривенном введении способны быстро снижать содержание кальция в сыворотке крови путем его связывания с образованием фосфата кальция. Фосфаты вводят в виде 0,1 М фосфатного буфера (500 мл) путем внутривенной медленной инфузии, что позволяет в течение 6—8 ч доставить в организм 1,5 г фосфатов. Под влиянием такой инфузии уровень кальция в сыворотке крови может снизиться на 0,5—1,75 ммоль/л (2—7 мг/100 мл). Кроме того, фосфаты можно назначать внутрь в таблетках (суточная доза 3—4 г). Гиперфосфатемия приводит к внутрисосудистому образованию преципитатов коллоидного фосфата кальция, который захватывается ретикулоэндотелиальной тканью и затем медленно высвобождается в кровяное русло. Это может сопровождаться появлением метастатических кальцификатов. Внутривенное введение фосфатов может вызвать гипотонию и острую почечную недостаточность. В некоторых случаях особую опасность представляют массивные кальцификаты легких и миокарда, возникновение которых в процессе фосфатной терапии может привести к смерти больного. Поэтому внутривенную инфузию фосфатов следует производить под контролем уровня мочевины, фосфора и других электролитов сыворотки крови, не допуская содержания неорганического фосфора в сыворотке крови выше 1,71—1,74 ммоль/л (5,3—5,4 мг/100 мл). После внутривенной инфузии фосфатов уровень неорганического фосфора нормализуется в течение 18 ч, а уровень кальция сохраняется нормальным или на верхней границе нормы в течение 2—4 дней.

Натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (Na_2ЭДТА) в количестве 1 г способна связывать 216 мг кальция на 1 г, причем как связанный с белками, так и ионизированный кальций. Препарат вводится из расчета 50 мг на 1 кг массы тела в виде внутривенной медленной инфузии в течение 4—6 ч. Инфузия больших доз препарата может вызвать артериальную гипотонию

и острую почечную недостаточность. В этой связи рекомендуется применение Na_2ЭДТА в общей дозе, не превышающей 2—2,5 г.

В терапии гиперкальциемии определенное место отводится митрамицину — антибиотику цитотоксического действия, который при гиперкальциемическом кризе назначается внутривенно в дозе 25 мкг/кг. При хронической форме гиперкальциемии митрамицин применяется в дозе 10—12 мкг/кг 1—2 раза в неделю. Некоторые авторы рекомендуют митрамицин и кортикостероидные гормоны в качестве самостоятельного метода лечения только при хронической гиперкальциемии. Под влиянием митрамицина происходит снижение уровня кальция и фосфора в крови, уменьшение экскреции гидроксипролина с мочой. Это свидетельствует, что митрамицин действует на костную систему, а не через снижение секреции паратгормона, уровень которого в сыворотке крови остается без изменений или даже повышается. Митрамицин токсичен и при его применении наблюдаются тромбоцитопения, некрозы ткани печени, а также протеинурия, указывающая на ухудшение функции почек. Токсические явления исчезают при отмене препарата.

Известно, что глюкокортикоиды увеличивают экскрецию кальция с мочой и уменьшают абсорбцию его в кишечнике, в связи с чем терапия глюкокортикоидами входит в арсенал средств, применяемых при гиперкальциемии. Преднизолон назначают по 40—80 мг в день. Особенно эффективны глюкокортикоиды при лечении гиперкальциемии, развившейся в результате интоксикации витамином D или повышенной чувствительности к нему, что наблюдается при саркоидозе, миеломной болезни и лимфопролиферативных заболеваниях.

Выше указывалось, что массивные метастазы злокачественных опухолей в скелет довольно часто являются причиной гиперкальциемии и даже гиперкальциемического криза. Механизм гиперкальциемии здесь ясен — разрушается костная ткань и из нее в избытке высвобождаются соли кальция. Но и в этих случаях медиаторами деструктивного процесса являются паратгормон, PgE или остеокластактивирующий фактор, а возможно, и какие-то еще неидентифицированные пептиды. Учитывая, что индометацин и ацетилсалициловая кислота обладает свойством блокировать синтез простагландинов, их можно применять в терапии гиперкальциемического криза. Обычно индометацин назначают по 25 мг каждые 6 ч, а ацетилсалициловую кислоту — в таких дозах, которые необходимы для поддержания ее концентрации в крови на уровне 20—30 мг/100 мл. Если причиной развития гиперкальциемии было повышение активности простагландинов, указанное лечение будет эффективным и приведет к нормализации кальциемии.

Описаны многочисленные случаи успешного лечения гиперкальциемического криза с помощью диализа. При этом можно использовать и перитонеальный диализ, который позволяет уда-

лить 500—1800 мг кальция за 24 ч. Однако стандартные растворы для перитонеального диализа содержат кальций и, очевидно, для этой цели непригодны. Поэтому необходимо готовить специальные растворы без кальция. Перитонеальный диализ у больных с острой гиперкальциемией значительно менее эффективен, чем гемодиализ.

Как известно, мембраны, используемые в искусственной почке, хорошо проницаемы для ионов Ca^{2+}. Так же как и перитонеальный диализ, гемодиализ при гиперкальциемическом кризе должен осуществляться с помощью бескальциевого диализата. Этот метод в течение короткого времени, позволяет существенно снизить кальциемию и улучшить состояние больного.

Кальцитонин уменьшает высвобождение кальция и усиливает отложение его в костях, поэтому он также применяется для лечения гиперкальциемии. Влияние кальцитонина наиболее выражено при гиперкальциемии, развитие которой связано с интоксикацией витамином D, а также сочетающейся с тиротоксикозом или возникшей в результате иммобилизации. Однако, кальцитонин менее эффективен, чем фосфаты или митрамицин. Он активен при внутривенном, внутримышечном или подкожном введении. Применяется как свиной, так и кальцитонин лососевых рыб. Последний более активен и используется в сочетании с другими препаратами, снижающими содержание кальция.

Выбор вида терапии зависит от степени выраженности гиперкальциемии. При умеренной гиперкальциемии (2,99 ммоль/л, или 12 мг/100 мл) обычно применяется гидратация изотоническим раствором хлорида натрия в сочетании с приемом небольших доз диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота). При гиперкальциемии свыше 3,74 ммоль/л (15 мг/100 мл) показан форсированный диурез с помощью диуретиков, или митрамицин, или внутривенная инфузия фосфатов. Глюкокортикоиды и вещества, угнетающие синтез простагландинов (индометацин, ацетилсалициловая кислота), действие которых наступает медленно (даже через несколько дней), применяются в комплексе с другими, более активными, мероприятиями. Проведение диализа показано при гиперкальциемии, осложненной острой или хронической почечной недостаточностью.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность перечисленных методов лечения сильно варьирует в зависимости от патогенетической разновидности гиперкальциемии и от индивидуальной чувствительности больного к тому или другому препарату. Лечебная тактика должна проводиться с учетом динамики лабораторных показателей и скорости снижения гиперкальциемии.

Лечение первичного и третичного гиперпаратироза хирургическое. В этом случае симптоматическая терапия гиперкальциемии (форсированный диурез, инфузия фосфатов и др.) проводится до удаления аденомы. Во время операции и после нее необходимы постоянный контроль сердечной деятельности и регулярное определение уровня кальция в сыворотке крови. Во время

операции производят ревизию всех четырех околощитовидных желез; иногда встречаются добавочные железы. Если аденома не диагностирована, а гиперкальциемия держится на умеренных показателях, возможно проведение консервативной терапии с одновременным назначением диеты с низким содержанием кальция и повышенным потреблением жидкости. У женщин в период менопаузы наряду с этим показан прием эстрогенов для уменьшения остеопороза. В процессе проведения такой терапии осуществляются дополнительные исследования для выявления аденомы железы с использованием методов контрастной фронтальной шейной рентгенокимографии, ультразвуковой диагностики, термографии, артериографии, селективной катетеризации вен щитовидной железы и др.

Эти методы несомненно улучшили результаты топической диагностики у больных, подвергающихся плановым операциям на околощитовидных железах.

Однако иногда, несмотря на применение всех методов исследования, подтвердить наличие аденомы не представляется возможным, а течение заболевания не позволяет продолжать консервативную терапию. В этих случаях рекомендуется операция, во время которой производится ревизия всех околощитовидных желез. Чаще (60—75 %) аденома располагается в нижних околощитовидных железах, и обнаружение опухоли в одной из них, как правило, исключает наличие аденомы в остальных околощитовидных железах. Тем не менее ревизия остальных желез обязательна.

Для контрастирования околощитовидных желез во время операции применяется толуидиновый синий или менее токсичный метиленовый синий, дающий более заметное темно-серое окрашивание. Ориентиром во время ревизии околощитовидных желез может служить увеличение диаметра нижней щитовидной артерии на стороне аденомы, а также наличие сосудистой ножки к добавочной или эктопированной аденоме.

При гиперплазии околощитовидных желез рекомендуется удалить $3^1/_2$—$3^3/_4$ из четырех околощитовидных желез или все четыре железы с последующей аутотрансплантацией паратироидной ткани. Аутотрансплантацию можно проводить в два этапа. Удаленные железы быстро замораживают, а затем необходимую часть железы пересаживают в мышцу предплечья.

Успешное удаление аденомы или гиперплазированных желез сопровождается нормализацией содержания кальция в сыворотке крови в течение первых 2 сут. В послеоперационном периоде возможно развитие гипокальциемии, поэтому необходимо иметь паратгормон для парентерального введения.

В случае успешного вмешательства послеоперационный период протекает, как правило, без осложнений. Необходимо 2 раза в сутки определять содержание кальция в крови; в случае его быстрого снижения рекомендуется прием препаратов кальция (глюконат кальция до 1 г в день). Проводится постоянный

контроль ЭКГ. В некоторых случаях развивается рекальцификационная тетáния, часто транзиторного характера, связанная с быстрым поглощением кальция костями («синдром голодных костей»). Уровень кальция в сыворотке крови может снизиться на 1,50 ммоль/л (6 мг/100 мл) за 20—24 ч. Стойкое снижение концентрации кальция в крови ниже 1,25 ммоль/л (5 мг—100 мл) является признаком гипопаратироза, который требует соответствующего лечения (см. ниже).

Профилактика послеоперационной тетании заключается в назначении молочной диеты с высоким содержанием кальция и низким — фосфора, препаратов витамина D.

ГИПОПАРАТИРОЗ

Гипопаратироз — заболевание, развитие которого связано с недостаточностью секреции паратгормона околощитовидными железами, снижением реабсорбции кальция в канальцах почек, уменьшением абсорбции кальция в кишечнике, что приводит к гипокальциемии. При гипопаратирозе нарушается 1-гидроксилирование $25\text{-}OHD_3$, т. е. не образуется $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ — биологически активный витамин D, который, как и паратгормон, влияет на реабсорбцию кальция в канальцах. Наряду с гипокальциемией при недостаточной секреции паратгормона увеличивается содержание фосфора в крови (гиперфосфатемия). Однако гипокальциемия встречается не только при гипопаратирозе. Приводим перечень заболеваний и состояний, сопровождающихся развитием гипокальциемии.

Заболевания и состояния, приводящие к развитию гипокальциемии

1. Недостаточность секреции паратгормона:
а) гипопаратироз аутоиммунного генеза, в том числе семейный гипопаратироз аутоиммунного генеза с недостаточностью многих эндокринных желез и кандидозом (MEDAC-синдром); синдром Ди Джорджа — агенез околощитовидных желез, аплазия вилочковой железы, врожденные уродства, иммунологическая недостаточность;
б) послеоперационный гипопаратироз;
в) гипопаратироз после лечения радиоактивным йодом;
г) гипопаратироз, развившийся в результате травмы, саркоидоза, туберкулезного поражения околощитовидных желез;
д) гипопаратироз вследствие первичной или вторичной опухоли шеи с разрушением околощитовидных желез.

2. Функциональный гипопаратироз (недостаточная секреция паратгормона в ответ на гипокальциемию):
а) гипопаратироз новорожденных, родившихся от матерей, страдающих гиперпаратирозом;
б) идиопатическая неонатальная гипокальциемия;
в) гипомагнезиемия (мальабсорбция, рвота и диарея, стеаторея, сахарный диабет, алкоголизм);
г) недостаток витамина D (алиментарный дефицит, недостаток УФ-лучей, мальабсорбция, стеаторея, спру).

3. Периферическая резистентность к паратгормону:

а) псевдогипопаратироз (синдром Олбрайта);
б) гипомагниемия;
в) хроническая почечная недостаточность (уремия);
г) недостаток витамина D.

4. Гипокальциемия ятрогенной природы:

а) введение фосфатов (в том числе избыток фосфора в пище);
б) введение ЭДТА;
в) введение митрамицина, актиномицина, неомицина;
г) применение тиазидовых диуретиков;
д) длительный прием фенобарбитала;
е) длительное применение слабительных;
ж) массивная трансфузия цитратной крови, операция в условиях экстракорпорального кровообращения;
з) передозировка кальцитонина.

Этиология и патогенез. Гипопаратироз аутоиммунного генеза, который часто называется идиопатическим гипопаратирозом, встречается как у детей, так и у взрослых. При обследовании выявляются антитела в сыворотке крови к антигенам как тканей околощитовидных желез, так и других органов и желез (яичники, надпочечники, поджелудочная железа, желудок и др.).

Гипопаратироз сочетается с явлениями гипотироза, недостаточностью надпочечников, половых желез, гепатитом, кандидозом.

Синдром, для которого характерны недостаточность многих эндокринных желез, аутоиммунные нарушения и кандидамикоз, получил название MEDAC-синдрома (Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis). Описана разновидность этого синдрома с наличием ювенильной семейной эндокринопатии в виде гипопаратироза, недостаточности надпочечников и кандидоза. Клиническая картина недостаточности нескольких эндокринных желез (главным образом околощитовидных и надпочечников) сочетается с кандидозом кожи, пальцев, ногтей, глотки, влагалища. Часто у таких больных имеется кератоконъюнктивит: покраснение глаз, светобоязнь, блефароспазм, иногда изъязвление роговицы с последующей васкуляризацией, что приводит к ухудшению зрения. В $^{1}/_{3}$ случаев встречается местное облысение (алопеция) или выпадение бровей и ресниц. Снижение кислотности желудочного сока и секреторной активности желез желудка сочетается с наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка и симптомами пернициозной анемии. Недостаточность яичников проявляется в виде первичной или вторичной аменореи. Недостаточность околощитовидных желез выражается гипокальциемией различной степени.

Синдром Ди Джоржа — агенез или дисгенез околощитовидных желез, аплазия вилочковой железы, иммунологическая недостаточность, врожденные уродства — сравнительно редкое заболевание, которое может протекать в виде изолированной недостаточности околощитовидных желез или врожденного отсутствия околощито-

видных и вилочковой желез. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При этом тетания новорожденных сочетается с частыми тяжелыми инфекционными заболеваниями в связи с глубокими нарушениями клеточного иммунитета вследствие отсутствия вилочковой железы и нарушения формирования Т-лимфоцитов. Эта патология, как правило, сочетается с врожденными дефектами аорты, тетрадой Фалло. Больные рано умирают от инфекций или сердечной недостаточности, однако при умеренном поражении сердца и вилочковой железы доживают до взрослого состояния. Функция околощитовидных желез остается нарушенной; иногда отмечается некоторое улучшение секреции паратгормона.

Врожденный гипопаратиреоз необходимо отличать от неонатальной гипокальциемии (тетании), которая встречается у недоношенных, а также у детей с низкой массой тела при рождении и патологией респираторной системы. У новорожденных уровень кальция в сыворотке крови снижается иногда ниже 2 ммоль/л (8 мг/100 мл), что сопровождается признаками гипокальциемии. У новорожденных с перечисленными выше наследственными заболеваниями снижение содержания кальция в сыворотке крови более выражено, причем гипокальциемия может сочетаться с гипогликемией. Уровень паратгормона в сыворотке крови у таких больных снижен; повышение его концентрации и нормализация обмена кальция наблюдается к 14—21-му дню жизни.

Тетания, встречающаяся у новорожденных на 1-й неделе жизни, вслед за началом прикорма коровьим молоком является следствием гиперфосфатемии и, следовательно, гипокальциемии. Коровье молоко содержит значительно больше фосфора по сравнению с женским.

Кроме того, у новорожденных, родившихся от матерей, страдающих гиперпаратиреозом, также резко выражена гипокальциемия, которая появляется в первые 10 дней жизни и может продолжаться до 2—3 мес. Механизм ранней транзиторной неонатальной гипокальциемии связан с преходящей компенсаторной гиперсекрецией кальцитонина и с подавлением функции околощитовидных желез ребенка, которое развилось внутриутробно в ответ на повышенный уровень паратгормона и кальция в сыворотке крови матери. У матерей, как правило, гиперпаратироз не был диагностирован, протекал в субкомпенсированной форме и наличие тетании у ребенка было сигналом к обследованию и выявлению заболевания у матери.

Послеоперационный гипопаратироз встречаеся в клинической практике наиболее часто. Нарушение функции одной или нескольких околощитовидных желез после операции на щитовидной железе приводит к снижению секреции паратгормона и развитию тетании. Несмотря на отработанную технику струмэктомии, гипопаратироз наблюдается в 0,5—4 % случаев. Если вре-

менное снижение функции околощитовидных желез чаще развивается после операции по поводу диффузного токсического зоба, то постоянный гипопаратироз чаще осложняет тотальную тироидэктомию, проводимую по поводу рака щитовидной железы. Послеоперационная гипокальциемия чаще встречается у женщин. Считают, что гипокальциемия, нередко возникающая у больных с диффузным токсическим зобом после резекции щитовидной железы, связана с усиленным поглощением кальция рарефицированными костями скелета, после того как избыток тироидных гормонов, оказывающих костно-резорбтивное действие, устранен (феномен «голодных костей»).

С другой стороны, отмечено, что если во время операции лигировано много сосудов, то увеличиваются частота и степень выраженности гипопаратироза. Нарушение функции околощитовидных желез в этих случаях является следствием ишемии, причем у больных послеоперационным гипопаратирозом чаще встречаются признаки поражения возвратного нерва. Развитие гипопаратироза в таких случаях обусловлено недостаточной секрецией паратгормона. Если ранний послеоперационный гипопаратироз связан с нарушением кровоснабжения (ишемия) околощитовидных желез, то поздний — с явлениями фиброза, которые развиваются через некоторое время после операции.

Широкое применение радиоактивного йода для лечения диффузного токсического зоба или рака щитовидной железы показывает, что хотя околощитовидные железы обычно резистентны к облучению, однако у некоторых больных через определенное время после такой терапии возникает гипопаратироз различной степени.

Гипопаратироз может развиваться также вследствие поражения околощитовидных желез различными патологическими процессами (туберкулез, саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз и др.). Нередко тетания бывает связана с поражением околощитовидных желез метастатическим опухолевым процессом.

Причиной гипокальциемии может быть дефицит витамина D, что связано не только с недостатком его в пище, но и с нарушением гидроксилирования в печени (недостаток 25-гидроксилазы) или в почках (1-гидроксилазы). Различные заболевания печени, острая и хроническая почечная недостаточность часто сопровождается гипокальциемией. Врожденная гипомагнезиемия, при которой имеется изолированная недостаточность всасывания солей магния, необходимых для нормальной секреции паратгормона, приводит к гипокальциемии. Содержание кальция при этом восстанавливается до нормы при постоянном введении магния в организм.

Гипокальциемия может возникнуть в результате применения фуросемида, митрамицина, ЭДТА и переливания цитратной крови, причем в этих случаях снижается в первую очередь концентрация ионизированного кальция. При гипоальбуминемии, наоборот, наблюдается снижение уровня общего кальция, тогда как фракция ионизированного кальция остается в пределах нормы.

Псевдогипопаратироз — относительно редкое наследственное заболевание, при котором симптомы гипопаратироза сочетаются с низкорослостью, округлым лицом, брахидактилией и подкожными кальцификатами. Еще в 1942 г. Е. Олбрайт и соавт. указали, что для этой патологии характерно отсутствие фосфатурии в ответ на внутривенное введение экстракта околощитовидных желез, и поэтому предложили данное заболевание называть псевдогипопаратирозом. Резистентность периферических тканей-мишеней (почки и костная ткань) к паратгормону связана с нарушением гормонально-рецепторного взаимодействия, недостаточным образованием цАМФ в ответ на это взаимодействие и, как следствие этого, изменением пострецепторных механизмов, ответственных за синтез специфических белков, осуществляющих биологический эффект паратгормона. Развивающаяся в результате этого гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона, концентрация которого в сыворотке крови больных повышена. В околощитовидных железах выявляется гиперплазия функциональных элементов. Прослеживается доминантный, сцепленный с половой хромосомой тип наследования заболевания.

Термин «псевдо-псевдогипопаратироз» применяется в том случае, когда у больного имеются признаки, характерные для псевдогипопаратироза (задержка роста, брахидактилия, округлое лицо, подкожные кальцификации), но нет гипокальциемии. У этих больных отсутствует патология рецепторов к паратгормону и, следовательно, функция аденилатциклазной системы и образование цАМФ не нарушены.

Таким образом, наследование нарушений развития скелета осуществляется, по-видимому, через Х-хромосому, тогда как недостаточность рецепторов к паратгормону и нарушение аденилатциклазной системы наследуется другим независимым механизмом. В некоторых случаях отмечается сочетание этих двух заболеваний.

Изложенным не исчерпываются этиологические факторы и патогенетические механизмы хронической и острой гипокальциемии. Послеоперационный гипопаратироз или гипокальциемия при хронической почечной недостаточности, сахарном диабете, синдроме мальабсорбции и других состояний могут много лет протекать бессимптомно и проявляться тетанией только при экстремальных состояниях, а также в зимне-весенний период.

Перечисленные заболевания или синдромы сами по себе обычно не вызывают гипокальциемии, имеющей клинические проявления, но в соответствующих ситуациях или при сочетании нескольких этиологических факторов может развиться тетания. Введение таким больным бикарбоната или других веществ может вызвать гипокальциемию и судороги.

Клиническая картина. Недостаточность паратгормона часто является причиной гипокальциемии, а снижение ионизированного кальция вызывает повышение нервной и мышечной возбудимости, что приводит к развитию симптомокомплекса, проявляющегося

судорожными сокращениями скелетных и гладких мышц. Различают тетанию, приступы, эквивалентные тетании, и латентную тетанию.

Приступ тетании возникает спонтанно либо провоцируется механическим или акустическим раздражением или гипервентиляцией. Начинается внезапно или с предвестников (общая слабость, мышечная боль, парастезии в области лица, конечности), затем присоединяются фибриллярные подергивания отдельных мышц, переходящие в тонические или клонические судороги. Судороги мышц верхних конечностей характеризуются преобладанием действия мышц, осуществляющих сгибание, и рука принимает характерную позицию — «рука акушера». При судорогах мышц нижних конечностей преобладает действие мышц, осуществляющих разгибание конечности и подошвенное сгибание («конская стопа»). Судороги мышц лицевой мускулатуры сопровождаются тризмом, судорогами век, характерной сардонической улыбкой или «рыбьим ртом». Мышечные судороги очень болезненны. Сознание больного во время приступа тетании сохранено.

Нарушается функция вегетативной нервной системы. Потоотделение, бронхоспазм, почечная и печеночная колика (вследствие спазма гладкой мускулатуры почечных лоханок, мочеточников и сфинктера Одди) нередко встречаются во время приступа тетании. Возможен ларингоспазм, который представляет серьезную угрозу жизни, особенно в детском возрасте. Вовлечение в судорожный процесс мышц сосудов является причиной стенокардии, мигрени или синдрома Рейно и др.

В некоторых случаях генерализованные судороги распространяются лишь на мышцы, иннервирующиеся вегетативной нервной системой (внутренние органы, сосуды), и диагноз гипопаратироза в этих случаях представляет большие трудности. Такие формы принято классифицировать как приступы, эквивалентные тетании. Иногда такие пароксизмы протекают под маской эпилепсии и клинически провести дифференциацию между гипокальциемией и эпилепсией невозможно, так как тетания является частью эпилептического припадка. Электроэнцефалография помогает в таких случаях правильной диагностике.

Латентная тетания — состояние, при котором приступ тетании можно вызвать лишь диагностическими провоцирующими процедурами. Эта форма характерна для гипокальциемии, развившейся не в результате снижения секреции паратгормона. Для диагностики латентной формы тетании большое значение имеют активно вызываемые симптомы, возникающие в результате механического или электрического раздражения двигательных нервов.

Симптом Труссо — судорожное сокращение кисти в форме руки акушера, наступающее через 2—3 мин после наложения жгута или манжетки сфигмоманометра на область плеча. Механическое сдавление плечевого нерва медиальнее двуглавой мышцы плеча приводит к такому же спазму мышц.

Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при поколачива-

нии молоточком или пальцем в области выхода лицевого нерва (впереди от козелка). В зависимости от сокращения мышц различают три степени ответа: Хвостек I — сокращение только мышц угла рта; Хвостек II — сокращение мышц угла рта и крыльев носа; Хвостек III — сокращение всех мышц половины лица, иннервируемых лицевым нервом. Некоторые авторы к симптому Хвостека III относят сокращение мышц угла рта, носа и орбиты, а сокращение всех мышц половины лица — к симптому Хвостека IV. Следует иметь в виду, что симптом Хвостека I встречается у 25 % взрослых практически здоровых лиц.

Симптом Эрба — снижение порога чувствительности к стимуляции гальваническим током. В результате такого раздражения происходит судорожное сокращение мышц. Этот симптом имеет историческое значение, так как гальваническая аппаратура для этих целей уже давно не выпускается.

Симптом Вейса — сокращение круговой мышцы орбиты и лобной мышцы при поколачивании по наружному краю глазницы.

Симптом Шлезингера — судорожное сокращение мышц бедра и супинация стопы после пассивного сгибания конечностей в тазобедренном суставе при выпрямленном коленном суставе.

Проба с гипервентиляцией легких также применяется для выявления латентной формы тетании. Развивающийся под влиянием гипервентиляции легких алкалоз приводит к снижению концентрации ионизированного кальция и у больных выявляются симптомы Хвостека, Труссо, которые до этого отсутствовали.

При латентном гипопаратирозе часто наблюдаются сухая и жесткая кожа, грибковое поражение кистей, экзема или псориаз, сухость и ломкость волос, выпадение ресниц и бровей, ломкость ногтей и др. В 5 % случаев при латентном гипопаратирозе выявляется катаракта. Подкожные кальцификаты, часто в области ушных раковин, встречаются при гипокальциемии, сопровождающейся гиперфосфатемией. Реже встречается оссифицирующий миозит. Для псевдогипопаратироза характерно укорочение пястных, плюсневых костей и фаланг. Часто обнаруживается поражение зубов — кариес, преждевременное выпадение.

В некоторых случаях латентная гипокальциемия может проявляться лишь судорогами кисти во время вязания или письма. Тетания может возникнуть у больных, получающих заместительную терапию тироидными гормонами при снижении их дозы, а также может быть спровоцирована инфекционным заболеванием или назначением диуретиков. Кроме того, тетания может наблюдаться при отсутствии изменения уровня кальция в сыворотке крови в случае гипокалиемии, гипомагнезиемии, обменного ацидоза, уремии, снижения количества фосфора в крови.

Диагноз и дифференциальная диагностика. В диагностике тетании наряду с клинической картиной необходимо учитывать анамнестические данные. Приступы тетании у родственников, проводившееся ранее лечение радиоактивным йодом, операции на щитовидной железе, заболевания печени и почек, наличие хро-

нической почечной недостаточности, заболеваний кишечника, хронического панкреатита дают основание заподозрить гипокальциемию.

ЭКГ при этом характеризуется удлинением интервала $Q-T$, изоэлектрическим интервалом $S-T$ при неизмененном зубце T.

Содержание кальция в сыворотке крови ниже 1,87 ммоль/л (7,5 мг/100 мл), а ионизированного кальция — ниже 1,07 ммоль/л (4,3 мг/100 мл). Необходимо иметь в виду, что биологически активным является ионизированный кальций, а при состояниях ацидоза (недостаточность почек) фракция ионизированного кальция остается в пределах нормы и снижается лишь при коррекции ацидоза инфузией бикарбоната или диализом, что будет сопровождаться развитием тетании.

Рентгенография мягких тканей позволяет выявить кальцификацию почек, мышц, базальных ганглиев и др., а рентгенография скелета — остеопороз, субпериостальную резорбцию костей, рахитические деформации скелета.

Если приступ тетании развился на фоне длительной латентной гипокальциемии, в качестве скрининг-теста может оказаться информативной проба Сулковича, которая выявляет отсутствие кальциийурии. Кальций не выделяется с мочой, если его уровень в сыворотке крови ниже 1,75—1,62 ммоль/л (7—6,5 мг/100 мл).

Для выявления латентного гипопаратироза применяется проба с ЭДТА или трилоном Б, который при внутривенном введении (70 мг на 1 кг тела в 500 мл 5 % раствора глюкозы в течение 2 ч) образует комплексные соединения с кальцием сыворотки крови и усиливает его выделение. У здоровых лиц снижение содержания кальция в сыворотке крови, наблюдаемое в первые часы после введения трилона Б, нормализуется через 4—10 ч, тогда как при гипопаратирозе вследствие пониженной мобилизации кальция из депо (кости) его содержание в сыворотке крови остается пониженным спустя указанное время и даже через 24 ч и более после инфузии трилона Б.

Таким образом, для гипопаратироза характерна триада: гипокальциемия, гиперфосфатемия и гипокальциурия. Суточная экскреция кальция снижена до 10—50 мг/сут. Уровень паратгормона в крови не определяется, однако он повышен при псевдогипопаратирозе и недостатке витамина D как следствии нарушения абсорбции витамина в кишечнике или недостаточного количества его в пище. Повышение содержания паратгормона в крови выявляется и при хронической почечной недостаточности.

При гипо- или авитаминозе D гипокальциемия сочетается не только с повышенным уровнем паратгормона в крови, но и с гипофосфатемией и увеличением содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Гипомагниемия также сопровождается приступами тетании. Недостаточность магния в организме наблюдается после переливания большого количества жидкости, не содержащей магния, а также при циррозе печени, хроническом алкоголизме, синдроме

мальабсорбции, интенсивном применении тиазидовых диуретиков, недостаточности почек и первичном гиперальдостеронизме.

Лечение. Заместительная терапия паратгормоном проводится редко, так как при длительном его применении образуются антитела. Основное место в лечении принадлежит витамину D в сочетании с препаратами кальция. Витамин D_2 назначают по 1—2 мг в день (40 000—80 000 МЕ), постепенно увеличивая дозу на 0,25 мг каждые 14 дней до повышения кальция в сыворотке крови до 2 ммоль/л (8 мг/100 мл). Таким же эффектом обладает и дигидротахистерол (АТ-10), который широко применяется в клинической практике. В последнее время с успехом применяются $1\text{-}(OH)_2D_3$ и $1{,}25\text{-}(OH)_2D_3$, у которых максимум биологического эффекта проявляется через 3—6 дней, тогда как у витамина D_2 и АТ-10 — через 2—4 нед. Наряду с витамином D рекомендуется дополнительный прием препаратов кальция (хлорид кальция, глюконат кальция и др.) до 1 г в сутки.

После достижения нормокальциемии больных переводят на диету с повышенным содержанием кальция (молочно-овощная диета), что позволяет снизить дозу препаратов кальция, которые часто оказывают раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт. С целью ограничения всасывания из желудочно-кишечного тракта фосфатов, которые содержатся в молоке и других продуктах и способствуют повышенной экскреции кальция с мочой, целесообразно назначать 20—30 мл гидроксида алюминия.

Терапия тетании заключается во внутривенном введении 10 % раствора хлорида кальция или глюконата кальция. Глюконат кальция не вызывает раздражения сосудистой стенки и некроза при введении в околососудистые ткани, но содержит на 50 % меньше ионов Ca^{2+} на единицу объема 10 % раствора, поэтому его доза должна быть удвоена по сравнению с дозой хлорида кальция. В 1 мл 10 % раствора глюконата кальция содержится 9 мг кальция. Обычно 90—180 мг кальция достаточно для прерывания приступа тетании. Препараты кальция вводят медленно, при этом необходим контроль деятельности сердца и артериального давления. Если эффект от внутривенного введения кальция кратковременный, рекомендуется внутривенная инфузия глюконата кальция из расчета 15—20 мг кальция на 1 кг массы тела. Это количество кальция вводят вместе с 5 % раствором глюкозы в течение 4—6 ч. В период инфузии во избежание гиперкальциемии рекомендуется периодически определять содержание кальция в сыворотке крови.

При лечении гипокальциемии необходимо осуществлять постоянный контроль не только содержания кальция в сыворотке крови, но и уровня фосфора и магния, комбинируя терапию так, чтобы их концентрация в крови сохранялась в пределах нормы. Необходим контроль и за функцией почек, так как при приеме витамина D повышается риск развития нефрокальциноза и нефролитиаза. В последние годы в терапии гипокальциемии с успехом применяется трансплантация околощитовидных желез.

Глава VI

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Гормоны поджелудочной железы и их роль в регуляции углеводного обмена

Поджелудочная железа — непарный орган, расположенный ретроперитонеально и секретирующий пищеварительные ферменты (экзокринная часть) и различные гормоны (эндокринная часть). Эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками, которые были описаны в 1869 г. П. Лангергансом. Панкреатические островки (островки Лангерганса) диффузно распределены в экзокринной паренхиме поджелудочной железы, составляют 1—1,5 % от общего его объема и имеют диаметр от 50 до 400 мкм (бо́льшая часть островков диаметром 200 мкм). В поджелудочной железе взрослого человека насчитывается от 170 тыс до 2 млн островков.

В эмбриогенезе поджелудочная железа развивается из двух выпячиваний двенадцатиперстной кишки: из одного образуется головка, а из другого — тело и хвост поджелудочной железы. Образование островков в поджелудочной железе крысы происходит на 10-й день, а на 11-й день в них уже определяется инсулин, уровень которого остается сравнительно стабильным в период с 12-го по 14-й день беременности, а затем (14—20-й день) количество инсулина резко увеличивается. На 11-й день развития выявляется также глюкагон, и его уровень в несколько десятков раз превышает уровень инсулина.

Эндокринная и экзокринная ткани поджелудочной железы развиваются из эмбрионального панкреатического эпителия. Механизмы, осуществляющие дифференцировку этой ткани на ацинозную и островковую, полностью не изучены. Из мезенхимальной ткани был выделен фактор, который стимулирует ДНК, РНК и синтез белка в панкреатическом эпителии эмбриона и, по-видимому, осуществляет контроль за пролиферацией и дифференцировкой панкреатического эпителия в ацинозную ткань и β-клетки.

Считается, что эндокринные клетки развиваются из протоков поджелудочной железы, которые имеют эндодермальное происхождение. Однако некоторые исследователи полагают, что островки поджелудочной железы и хромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта являются производными нейроэктодермальных клеток нервного гребешка, которые на ранних стадиях развития мигрировали в передний отрезок кишечной трубки.

Островки поджелудочной железы обильно кровоснабжаются капиллярами, которые образуют синусоидную сеть. Среди нервных волокон, выявляемых в островках, идентифицированы как холинергические, так и адренергические нервные элементы. Стимуляция симпатической нервной системы угнетает секрецию инсулина, а парасимпатической — усиливает секрецию инсулина.

Клетки островков содержат секреторные гранулы, которые окружены мембранами. Митохондрии островковых клеток по сравнению с митохондриями ацинозных клеток относительно невелики. Комплекс Гольджи располагается около ядра, шероховатая эндоплазматическая сеть и полисомы разбросаны по всей цитоплазме, имеется относительно немного лизосом и четко выявляется микротубулярно-микроворсинчатая система, имеющая важное значение в процессах высвобождения гормона из клетки.

Островки Лангерганса представлены следующими типами клеток: A, B, D, G, E, F, или PP. А-клетки составляют 20—25 % клеточного состава островков и являются местом образования глюкагона. У человека и морской свинки они располагаются почти равномерно по всей площади островка.

Основное количество (75—80 %) клеток островка составляют В-клетки, которые служат местом синтеза и депонирования инсулина. Эти клетки содержат прямоугольные гранулы, имеющие кристаллический матрикс, окруженный аморфным материалом.

D-клетки являются местом образования соматостатина. При электронной микроскопии поджелудочной железы человека в них видны большие круглые секреторные гранулы, которые отличаются от гранул А- и В-клеток.

При элекронной микроскопии выявляется разновидность D-клеток, которые содержат гранулы меньшего размера и получили название G-клеток. Считается, что они служат местом образования гастрина. Многими авторами описаны G-клетки, которые идентифицированы при помощи электронной микроскопии. Они не содержат секреторных гранул, в их цитоплазме содержится эндоплазматическая сеть и митохондрии. Высказывается предположение, что G-клетки являются камбиальными и служат источником для образования остальных клеток островков.

Кроме того, в островках поджелудочной железы выявляются так называемые Е-клетки, содержащие относительно большие непостоянной формы гранулы, которые при исследованиях с использованием электронной микроскопии четко отличаются от секреторных гранул А-, В- и D-клеток.

В островках поджелудочной железы собак и кошек выявляются F-клетки, секреторные гранулы которых различной формы — от округлой до почковидной — и имеют свои отличительные ультраструктурные особенности по сравнению с секреторными гранулами описанных выше клеток.

С помощью электронно-микроскопической и иммуноцитохимической методик было показано, что F-клетки являются местом секреции панкреатического полипептида — антагониста холецистокинина. F-клетки, или PP-клетки, островков поджелудочной железы человека содержат гранулы меньших размеров, чем гранулы А-, В- и D-клеток. Эти клетки локализуются по периферии островков Лангерганса, а также выявляются среди экзокринных и эпителиальных клеток протоков поджелудочной железы.

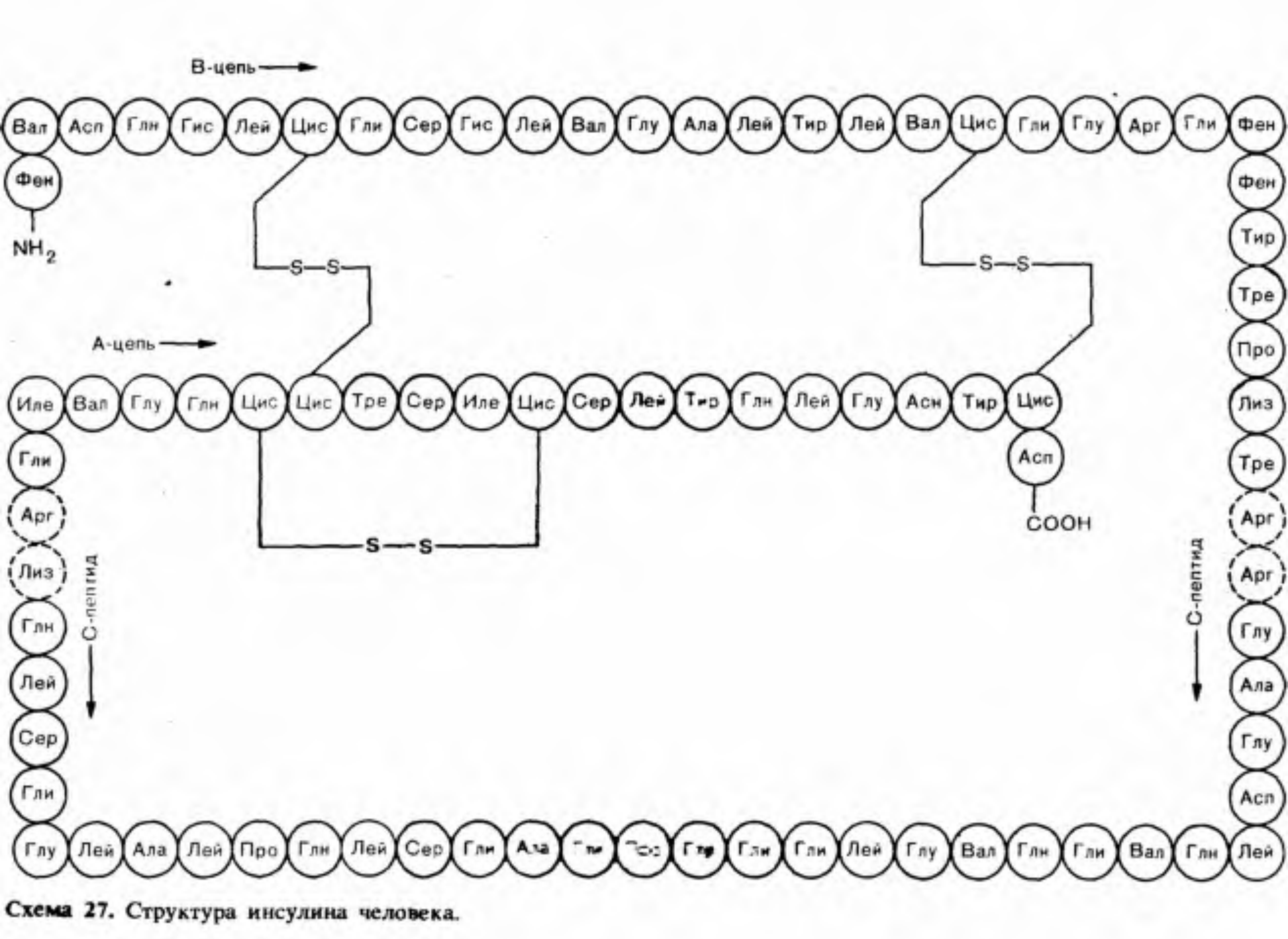


Схема 27. Структура инсулина человека.

Инсулин. В 1921 г. Бантинг и Бест получили из поджелудочной железы собак экстракт, устранявший гипергликемию и глюкозурию, и уже через год были приготовлены коммерческие препараты инсулина, применявшиеся для лечения больных диабетом. Химическая структура инсулина была расшифрована в 1953 г. Сангером и сотр.

Инсулин является полипептидом, состоящим из двух цепей, включающих 51 аминокислотный остаток. А-цепь содержит 21 аминокислотный остаток, В-цепь — 30. Обе цепи связаны двумя дисульфидными мостиками через остатки цистеина в положениях B_7 и A_7, B_{19} и A_{20} (схема 27). Кроме того, в А-цепи имеется еще один дисульфидный мостик, соединяющий остатки цистеина в положениях A_6 — 11.

К настоящему времени последовательность аминокислотных остатков в молекуле инсулина изучена более чем у 25 видов животных. Инсулин человека и инсулин свиньи имеют наиболее близкий аминокислотный состав и отличаются лишь одной аминокислотой в положении B_{30}. В инсулине человека в этом положении имеется треонин, а в инсулине свиньи — аланин.

Различные виды инсулина отличаются не только аминокислотным составом, но и α-спиралью, которая обусловливает вторичную структуру гормона. Более сложной является третичная структура, которая образует участки (центры), ответственные за биологическую активность и антигенные свойства гормона. Внутреннее строение молекулы инсулина важно для взаимодействия его с рецептором и проявления биологического действия. Исследованиями с помощью рентгеновских лучей установлено, что гексамерная единица кристаллического цинк-инсулина состоит из трех димеров. Димеры инсулина связаны в кристаллы водородными мостиками между B_{24} и B_{26} пептидных групп.

В растворе молекулы инсулина легко переходят в агрегированное состояние, которое зависит от температуры, pH и содержания цинка. Кристаллический инсулин обычно содержит 0,3—0,6 % цинка. Молекулярная масса инсулина около 6000 при щелочном значении pH и около 12 000 — при кислом значении. При добавлении цинка возникают агрегированные формы с мол. м. от 50 000 до 300 000.

Работами Стейнер и соавт. (1967—1969) было показано, что в процессе биосинтеза вначале образуется молекула проинсулина, от которой в дальнейшем отщепляются молекула инсулина и С-пептид (схема 28). Синтез проинсулина происходит в рибосомах грубой эндоплазматической сети. Доказано, что в процессе биосинтеза вначале образуется препроинсулин.

Препроинсулин в микросомах очень быстро превращается в проинсулин, который из цистерн транспортируется в комплекс Гольджи. Период от начала синтеза инсулина до поступления его в комплекс Гольджи около 20 мин. В комплексе Гольджи происходит конверсия проинсулина в инсулин. Это энергозависимая реакция, для осуществления которой требуется 30—60 мин.

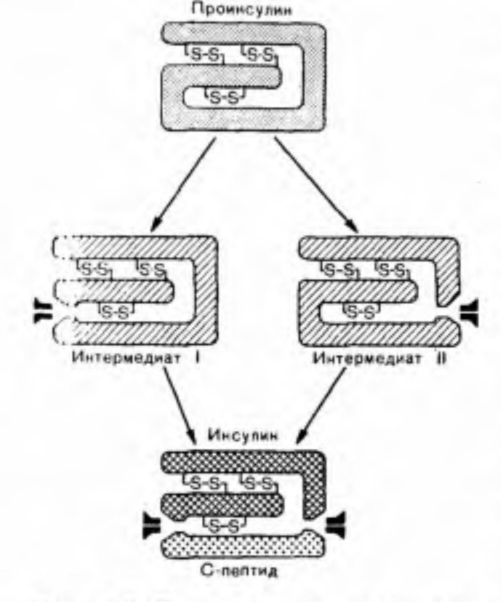


Схема 28. Схема конверсии проинсулина в инсулин.

Считается, что инсулин образуется из проинсулина не только в комплексе Гольджи, но и во вновь возникших секреторных гранулах, или в «програнулах», которые покидают комплекс Гольджи и располагаются в цитоплазме клетки. В этих гранулах процесс образования инсулина из проинсулина осуществляется в течение многих часов.

Конверсия проинсулина в инсулин протекает при участии двух видов протеолитических ферментов: трипсиноподобного фермента и карбоксипептидазы В. Последний фермент необходим для отщепления С-терминального фрагмента, в результате чего образуется промежуточная форма проинсулина — интермедиат I, в которой С-пептид отделен от терминальной группы А-цепи. Существует и другая форма проинсулина — интермедиат II, где С-пептид отделен от С-конца В-цепи. Таким образом, гранулы, помимо инсулина и С-пептида (94 %), содержат также проинсулин и интермедиаты (около 6 %), а также ионы цинка.

По мере биосинтеза инсулина в β-клетках образуются програнулы, или конденсирующие вакуоли, которые отличаются от зрелых гранул по плотности. По мере созревания плотность гранулы увеличивается, особенно в ее центре, где образовавшийся из проинсулина инсулин кристаллизируется с участием цинка. Высвобождающийся при этом С-пептид остается в пространстве, окружающем кристаллы инсулина. Роль цинка в формировании гранул еще полностью не ясна. Тем не менее установлено, что бо́льшая часть цинка, содержащегося в островках поджелудочной железы, находится в гранулах и, как указывалось выше, высвобождается в период секреции инсулина.

Секреция инсулина осуществляется путем эмиоцитоза: миграции гранул к мембране β-клеток, слияние гранул с клеточной мембраной, растворение мембраны в месте контакта и, наконец, эмиоцитотическая экструзия гранулы — прорыв содержимого гранулы наружу. Этот процесс транспорта гранул к клеточной мембране осуществляется микротубулярно-ворсинчатой системой. Микротубулы образуются путем полимеризации белковых

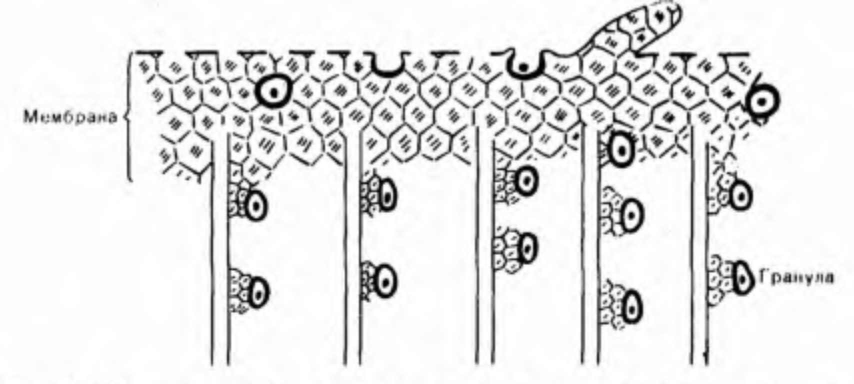


Рис. 28. Процесс высвобождения инсулина из β-клеток с участием микротубулярно-ворсинчатой системы. Объяснение в тексте.

(тубулиновых) субъединиц, и во многих типах клеток полимеризующиеся канальцы находятся в динамическом равновесии с пулом их субъединиц. цАМФ и ионы кальция, влияющие на секрецию инсулина, изменяют равновесие между субъединицами и микротубулами (микроканальцами) в сторону полимеризации микроканальцев. Не исключено, что это влияние цАМФ на микроканальцевую систему опосредуется через фосфорилирование микроканальцевых белков. Микроканальцы способны сокращаться и расслабляться, перемещая гранулы по направлению к плазматической мембране (рис. 28).

Микроворсинки (микрофиламенты), являющиеся составной частью микротубулярно-ворсинчатой системы, расположены по периферии клетки, тесно прилегая к плазматической мембране. При приближении гранулы, содержащей инсулин, к мембране микроворсинки как бы обволакивают ее и подводят к мембране клетки, осуществляя процессы их слияния и растворения мембраны в точке соприкосновения, способствуя тем самым процессу экструзии — опорожнению гранулы, излиянию ее содержимого наружу. Вследствие изменения физических свойств среды происходит отщепление цинка и кристаллический инсулин становится растворимым.

Функция β-клеток заключается в поддержании энергетического гомеостаза в организме, и энергетические рецепторы этих клеток воспринимают минимальные отклонения в изменении содержания в крови калоригенных молекул, к которым относятся глюкоза, аминокислоты, кетоновые тела и жирные кислоты. Физиологические концентрации d-глюкозы, L-аминокислот, кетоновых тел и жирных кислот стимулируют секрецию инсулина, в то время как метаболиты (лактат, пируват, глицерин) на нее не влияют. Необходимо подчеркнуть, что стимулирующее действие кетоновых тел, жирных кислот и аминокислот проявляется при определенном (субстимулирую-

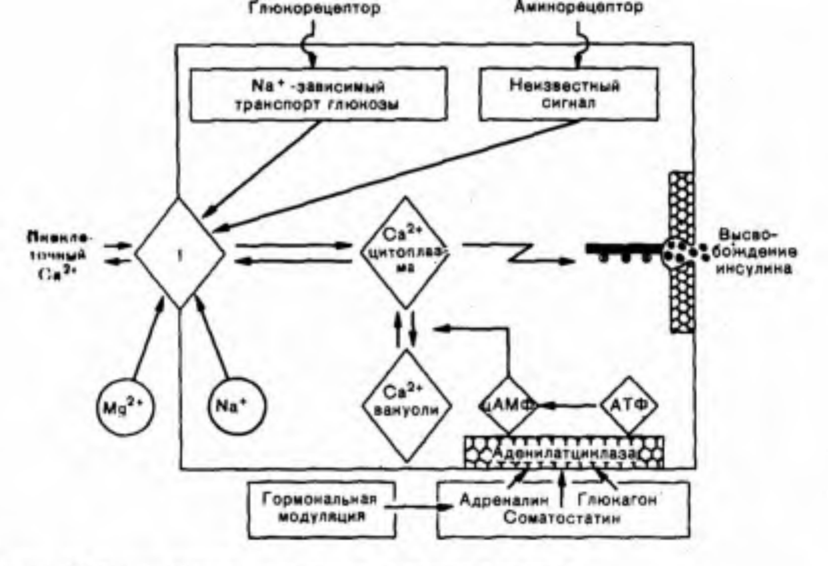


Схема 29. Схема регуляции секреции инсулина β-клеткой.

1 — участок мембраны клетки, ответственный за трансмембранный транспорт кальция.

щем) уровне глюкозы, и в этой связи правильнее было бы называть эти вещества глюкозозависимыми стимуляторами секреции инсулина.

Таким образом, уровень глюкозы в крови является наиболее важным фактором регуляции секреции инсулина. Однако точный механизм действия глюкозы на секрецию инсулина пока еще неизвестен. Наиболее признанными являются две теории. В соответствии с первой теорией глюкоза связывается со специфическим глюкорецептором, расположенным на мембране β-клетки, образуя соответствующий комплекс, который стимулирует высвобождение инсулина непосредственно или опосредованно через образование молекул «вторичного мессенджера». Установлено, что транспорт глюкозы через мембрану клетки осуществляется белком. Структура его пока не установлена. Согласно второй теории, стимуляция секреции инсулина наступает в результате образования метаболитов глюкозы внутри β-клеток, накопление которых является «стартовым сигналом» для секреции инсулина.

Наряду с глюкорецепторами на мембране β-клеток имеются рецепторы к аминокислотам. Связывание этих рецепторов с аминокислотами осуществляется посредством пока еще не идентифицированного передатчика, который включает механизм, приводящий к стимуляции секреции инсулина (схема 29).

Глюкоза, поступающая в кровь из желудочно-кишечного тракта, способствует более значительному высвобождению инсулина из β-клеток поджелудочной железы и естественно более высокому уровню инсулина в сыворотке крови по сравнению с тем же количеством глюкозы, но введенной внутривенно. Такая разница в высво-

бождении инсулина в ответ на одинаковое количество глюкозы объясняется тем, что поступившая в желудочно-кишечный тракт глюкоза стимулирует секрецию инсулина не только через повышение ее уровня в крови, но и посредством активизации механизма, включающего секрецию ряда гормонов желудочно-кишечного тракта: гастрина, секретина, панкреозимина, глюкагона, желудочного ингибиторного полипептида, глюкозозависимого инсулинотропного пептида.

Белки и аминокислоты также стимулируют высвобождение инсулина. Из аминокислот оказывают наиболее выраженное влияние на секрецию инсулина аргинин и лизин.

В контроле секреции инсулина важное место отводится и другим факторам — влиянию симпатической и парасимпатической нервной системы, СТГ, гормонов коры надпочечников, плацентарного лактогена, эстрогенов и др.

Секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой представляет собой двухфазную реакцию, состоящую из стадии быстрого, раннего высвобождения инсулина, называемой первой фазой секреции (продолжительность ее 1—2 мин), и второй фазы, характеризующейся более медленным высвобождением инсулина (продолжительность ее до 25—30 мин).

Механизм высвобождения инсулина является многокомпонентной системой, в которой основная роль принадлежит цАМФ и ионам кальция. Активирование процессов высвобождения инсулина сопровождается повышением концентрации внутриклеточного кальция. Под влиянием глюкозы увеличивается перемещение кальция из внеклеточной жидкости внутрь клетки. Изменяются скорость его связывания с кальмодулином и диссоциации комплекса кальций — кальмодулин (см. «Гормоны и механизм их действия»).

Первая фаза секреции инсулина зависит от изменения скорости прохождения кальция через мембрану β-клетки. При этом внеклеточный кальций уже через 3—5 мин после инфузии глюкозы аккумулируется на внутренней поверхности мембраны клетки и быстрое увеличение его внутриклеточного уровня «запускает» первую фазу секреции инсулина. Внутриклеточный кальций, находящийся в цитоплазме и в гранулах, участвует в поддержании длительной регуляции высвобождения инсулина, т. е. оказывает влияние в основном на вторую фазу его секреции. Наряду с ионами кальция большая роль в секреции инсулина принадлежит цАМФ, который активирует ферменты (протеинкиназа и фосфопротеинфосфатаза), ответственные за формирование субъединиц микротубулярно-микроворсинчатой системы, вследствие чего эта система становится чувствительной к кальцию и под его влиянием начинается процесс перемещения гранул к мембране клетки. Механизм секреции инсулина представлен на схеме 30.

Поступивший из поджелудочной железы инсулин распределяется в организме не только в периферическом кровообращении, но и в лимфе, желчи, моче. Период полураспада инсулина 3—5 мин.

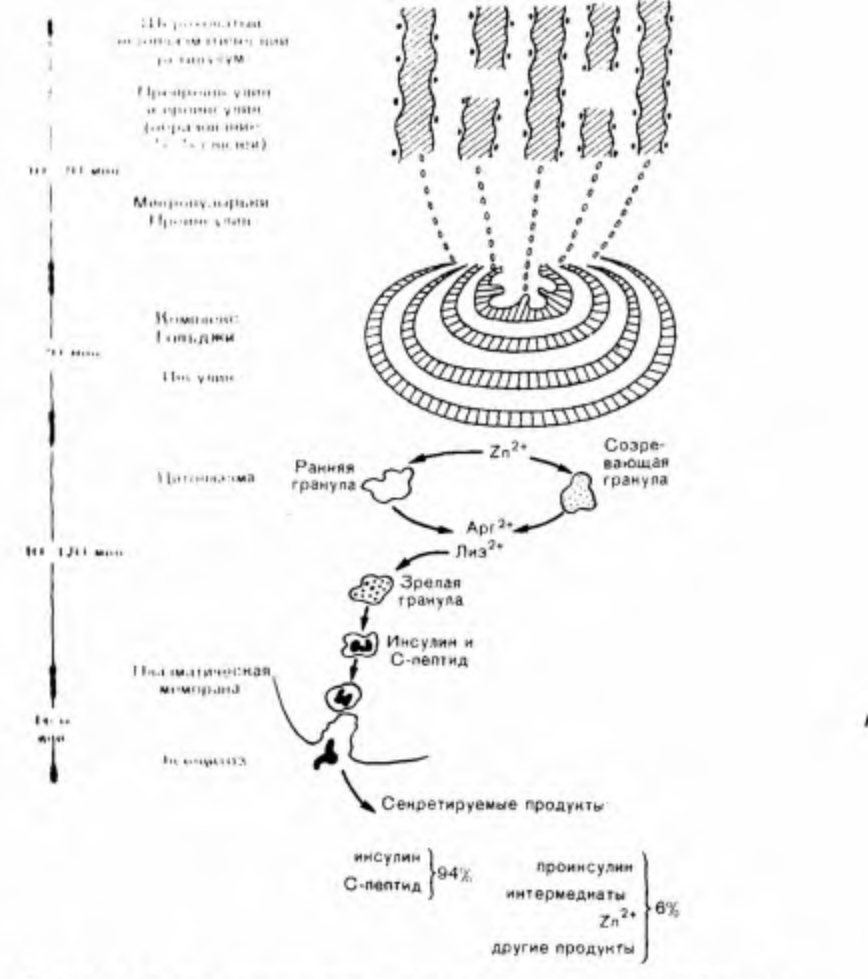


Схема [illegible]. Схема биосинтеза инсулина и секреторного механизма β-клеток.

Распад инсулина осуществляется в основном в печени и почках. Так, в печени задерживается приблизительно 50 % инсулина, поступающего из системы портальной вены. Около 40 % инсулина задерживается почками, где происходит его фильтрация в клубочках, а в проксимальных отделах канальцев инсулин почти полностью реабсорбируется и разрушается протеолитическими ферментами в цитоплазме клеток многих тканей; наибольшая активность этих ферментов выявляется в печени, почках и поджелудочной железе. Важная роль в разрушении инсулина принадлежит глютатион инсулин трансгидрогеназе, принимающей участие (преимущественно в печени) в редукции дисульфидных мостиков с

последующим высвобождением интактных цепей А и В и потерей биологической активности гормона.

Известно, что биологическое действие гормона, в том числе инсулина, зависит не только от скорости секреции его эндокринной железой, транспорта от места секреции к эффекторным органам и тканям, но и от способности этого гормона связываться с рецепторами клетки и стимулировать образование специфического белка, обеспечивающего биологический эффект.

Рецептор к инсулину является гликопротеидом и состоит из двух полипептидных компонентов, включающих α-субъединицу с мол. м. 135 000 и β-субъединицу с мол. м. около 90 000. Альфа-субъединица необходима для связывания инсулина. Поцесс связывания вызывает фосфорилирование β-субъединицы собственного рецептора. После взаимодействия инсулина с рецептором и образования инсулинорецепторного комплекса происходят интернализация (погружение внутрь клетки) и последующее перемещение в виде рецепторосомы к лизосомному аппарату клетки, где инсулин разрушается, а рецептор возвращается на плазматическую мембрану.

Определяется два типа связывающих мест с различной аффинностью к инсулину. Кроме того, между рецепторными участками имеется непосредственное взаимодействие такого типа, что по мере повышения связывания рецепторов к этому гормону снижается так называемая негативная кооперативность, т. е. сродство рецепторов максимально в тот момент, когда они свободны от связи с гормоном, и затем снижается по мере возрастания связывания рецепторов с ним. Этот феномен негативной кооперативности присущ только рецепторам инсулина и индуцируется самим инсулином.

Было обнаружено, что уменьшение количества рецепторов и их способности взаимодействовать с инсулином наблюдается при некоторых формах сахарного диабета. Так, при диабете, сочетающемся с ожирением, а также у больных с диабетом без избыточной массы тела, но с повышенной концентрацией инсулина в крови выявлено уменьшение числа рецепторных мест. Количество рецепторов к инсулину снижено при инсулиноме, акромегалии и ожирении. При сахарном диабете, сопровождающемся низким уровнем инсулина в крови, наблюдается повышение концентрации рецепторов к инсулину. И наконец, был выявлен сахарный диабет, сочетающийся с пигментно-сосочковой дистрофией кожи (acantosis nigricans), развитие которого связано с образованием антител к рецепторам инсулина. Эти антитела ингибируют связывание инсулина в одних случаях путем снижения числа рецепторов, в других — за счет снижения аффинности рецепторов к инсулину. Связь рецепторов с аутоантителами более прочная, чем с инсулином, что обусловливает высокую инсулинрезистентность.

При диабетическом кетоацидозе связывание инсулина уменьшается более чем на 50 % за счет снижения сродства к нему инсулиновых рецепторов.

Повышенный уровень гормона роста в сыворотке крови при акромегалии обусловливает гиперинсулинемию, которая в свою очередь вследствие «обратной» регуляции приводит к уменьшению концентрации рецепторов и, следовательно, к снижению связывания инсулина рецепторами.

Экспериментальный гиперкортицизм также сопровождается снижением связывания инсулина с его специфическими рецепторами вследствие снижения сродства рецепторов к инсулину.

У больных, страдающих инсулиномой, наряду со снижением концентрации рецепторов («обратная» регуляция) отмечается повышение аффинности к инсулину. Оно выявляется у больных с частыми гипогликемическими комами, возникающими через 2—6 ч голодания. Однако у больных, выдерживающих пробу с голоданием в течение суток и более и при отсутствии частых гипогликемий, сродство рецепторов к инсулину нормальное. Эти данные показывают, что патология на уровне инсулинорецепторного взаимодействия может обусловливать развитие инсулинрезистентности и, наоборот, повышение уровня инсулина в сыворотке крови может индуцировать дефект рецепторных структур.

Глюкагон. Вскоре после получения коммерческих препаратов инсулина было установлено, что в экстрактах поджелудочной железы содержится фактор, вызывающий гипергликемию, — глюкагон. Глюкагон является полипептидом с такой последовательностью 29 аминокислотных остатков: NH_2—Гис—Сер—Глн—Гли—Тре—Фен—Тре—Сер—Асп—Тир—Сер—Лиз—Тир—Лей—Асп—Сер — Арг — Арг — Ала — Гли — Асп — Фен — Вал — Глн—Три — Лей — Мет — Асн — Тре — CO_2H.

Следует подчеркнуть, что глюкагон человека, свиньи и крупного рогатого скота имеет одинаковую последовательность аминокислотных остатков. В кристаллической форме глюкагон является примером с большим содержанием вторичной структуры. Аминокислотные остатки 10—25 располагаются в α-спирали, а остатки 5—9 и 26—29 являются участком, определяющим конформацию молекулы. N-концевой участок молекулы глюкагона менее подвижен, чем объясняется почти полное отсутствие в нем конформационных изменений. N-концевой пептид и центральная часть молекулы глюкагона ответственны за связывание глюкагона с рецептором и активирование аденилатциклазы.

Многочисленными исследованиями установлено, что в процессе биосинтеза вначале образуется проглюкагон, от молекулы которого внутриклеточно под действием протеаз отщепляется молекула глюкагона. Молекулярная масса проглюкагона от 8200 до 12 000. Предшественники глюкагона, имеющие разную молекулярную массу, представляют собой различные по величине участки молекулы проглюкагона, образующиеся по мере укорочения ее N-концевого участка. Все промежуточные формы являются биологически неактивными, кроме глюкагона с мол. м. 3485.

Имеются данные, что липолитические свойства глюкагона связаны с участком его полипептидной цепи, включающей 19—

23-й, а гликогенолитические — 24—29-й аминокислотные остатки.

Глюкагон, секретируемый α-клетками островков Лангерганса, вначале попадает в межклеточное пространство, а затем с током крови через портальную вену в печень. Не исключена возможность, что в организме транспорт глюкагона осуществляется в связанном с глобулинами состоянии. Этим, в частности, объясняются данные, показывающие, что полупериод исчезновения глюкагона из плазмы крови составляет от 3 до 16 мин. Свободные формы глюкагона метаболизируют и удаляются из крови быстро, тогда как глюкагон, связанный с белками плазмы, метаболизируется более медленно. Концентрация глюкагона в портальной вене составляет от 300 до 4500 пг/мл, тогда как в периферической крови — до 90 пг/мл и в ответ на введение аргинина или панкреозимина увеличивается до 1200 пг/мл.

Рецепторы к глюкагону, изолированные из плазматических мембран печени крысы, относятся к гликолипопротеидам (мол. м. около 190 000) и состоят из нескольких субъединиц (мол. м. около 25 000). Способность рецепторов к глюкагону взаимодействовать с соответствующим гормоном непостоянна и зависит от нескольких факторов. Связывание глюкагона с рецепторами уменьшается при гиперглюкагонемии, вызванной длительным голоданием, инсулиновой недостаточностью и экзогенным введением глюкагона. Однако, несмотря на такую обратную регуляцию, процесс активирования аденилатциклазы под влиянием глюкагона не изменяется. Это состояние достигается тем, что оставшиеся рецепторы приобретают повышенную способность к комплексированию с гормоном.

Основное гликогенолитическое действие глюкагона осуществляется в печени, где он связывается с рецепторами гепатоцитов и активирует аденилатциклазу, которая переводит АТФ в цАМФ. Далее активируется цАМФ-зависимая протеинкиназа, которая стимулирует фосфорилазу киназы. Последняя конвертирует неактивную гликогенфосфорилазу в активную ее форму, под влиянием которой ускоряется гликогенолиз. Наряду с этим протеинкиназа инактивирует гликогенсинтетазу, вследствие чего замедляется синтез гликогена.

Разрушение глюкагона происходит в печени и почках. Ферментная система, разрушающая глюкагон, по одним данным, отличается от глутатион-инсулин-трансгидрогеназы; по другим — инсулин-специфическая протеаза принимает участие в разрушении как инсулина, так и глюкагона. Около 0,5 мг/сут глюкагона, секретируемого α-клетками, выделяется желчью.

В последние годы установлено, что глюкагон образуется не только в поджелудочной железе, но и в клетках, расположенных в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время различают панкреатический глюкагон, глюкагон желудочно-кишечного тракта и глюкагоноподобную иммунореактивность, имеющие различные молекулярную массу и свойства.

Глюкагоноподобная иммунореактивность обладает некоторыми

липолитическими и гликогенолитическими свойствами, стимулирует высвобождение инсулина, связывается рецепторами инсулина. Идентифицированный из этого экстракта пептид был назван глицентином. Он состоит из 100 аминокислотных остатков и имеет мол. м. 11 625. Очищенные препараты глицентина не обладают биологической активностью. Считается, что глицентин участвует в процессах биосинтеза глюкагона в α-клетках поджелудочной железы и белков клеток кишечника, обладающих глюкагоноподобной иммунореактивностью.

В области дна желудка обнаружено несколько фракций иммунореактивного глюкагона: глюкагон с мол. м. 3500 — биологически активная форма и глюкагон с мол. м. 2000 и 9000, который соответствует биологически неактивному глюкагону (проглюкагон).

Иммунореактивный глюкагон панкреатического типа выделен из тонкого и толстого кишечника. Кроме того, слюнные железы животных и человека содержат также иммунореактивный глюкагон с мол. м. 29 000—70 000, гипергликемическая активность которого соответствует глюкагону свиньи и который специфически связывается с рецепторами к глюкагону печеночных мембран крысы.

Панкреатический глюкагон имеет мол. м. 3485, гликогенолитическую активность 100 %, аффинность к плазменным мембранам печени $4 \cdot 10^{-9}$; желудочно-кишечный глюкагон и глюкагоноподобная иммунореактивность — соответственно 3500 и 2900, 100 % и 50 %, $3 \cdot 10^{-9}$ и $5 \cdot 10^{-8}$.

Как указывалось, глюкагон обладает гликогенолитическим и глюконеогеническим свойствами. В этой связи основная его роль в организме заключается в регулировании образования и выхода глюкозы из печени в целях поддержания гомеостаза глюкозы в крови для адекватного снабжения тканей ЦНС, которые используют ее в качестве энергетического материала, α-клетки, так же как и β-клетки, чувствительны к минимальным изменениям уровня глюкозы в крови и во внеклеточном пространстве, и в зависимости от этого соответственно изменяется скорость секреции инсулина или глюкагона. Эти взаимоотношения представлены на схеме 31.

Таким образом, уровень глюкозы в крови в основном поддерживается секрецией инсулина и глюкагона. В период голодания или ограничения приема углеводов уже через 40—48 ч содержание глюкагона в крови возрастает на 50—100 % по сравнению с его концентрацией натощак. Эти изменения в секреции глюкагона сопровождаются уменьшением концентрации в крови инсулина, в связи с чем соотношение уровней инсулина и глюкагона снижается до 0,4 (при нормальных условиях 3,0). Увеличение образования глюкагона приводит к повышению гликогенолиза и глюконеогенеза и уменьшению запасов гликогена. Снижение секреции инсулина стимулирует липолиз, а повышенная секреция глюкагона необходима для конверсии свободных жирных клеток в кето-

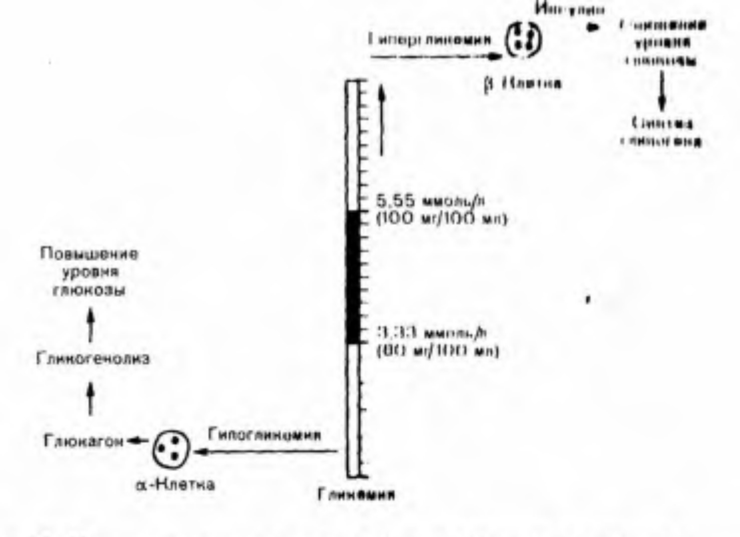


Схема 31. Участие инсулина и глюкагона в гомеостазе глюкозы.

новые тела. В нормальном состоянии при адекватной функции α- и β-клеток гипогликемия не развивается даже при длительном голодании.

Гипергликемия уменьшает секрецию глюкагона, однако механизм этого действия еще не установлен. Имеются предположения, что α-клетки содержат специфические глюкорецепторы, которые чувствительны к изменению уровня глюкозы в крови и при повышении его снижают образование и секрецию глюкагона. Не исключено, что это снижение секреции глюкагона при повышении уровня глюкозы опосредуется увеличенным образованием и высвобождением инсулина в ответ на повышенный уровень глюкозы в крови.

Прием или инфузия аминокислот также стимулирует высвобождение глюкагона, тогда как повышение концентрации свободных жирных кислот в крови снижает уровень глюкагона в плазме.

Большое влияние на секрецию глюкагона оказывают желудочно-кишечные гормоны. Так, гастрин, нейротензин и вещество Р, бомбензин, панкреозимин-холецистокинин, желудочный ингибиторный полипептид, вазоактивный кишечный полипептид усиливают продукцию глюкагона, а секретин угнетает его высвобождение.

В период стресса и длительной физической нагрузки отмечается повышение секреции глюкагона и снижение высвобождения инсулина.

Введение l-дофа повышает уровень глюкозы, инсулина и глюкагона у практически здоровых лиц, вероятно, посредством стимуляции дофаминергических рецепторов в гипоталамусе или α- и β-клеток в панкреатических островках, тогда как серотонин угнетает секреторную активность α-клеток.

Соматостатин. Выше была дана характеристика гипоталамического гормона соматостатина и описан механизм его действия. Соматостатин вырабатывается также и в δ-клетках островков Лангерганса. Эти клетки занимают промежуточное положение между α-клетками, располагающимися по периферии островка, и β-клетками, которые сосредоточены в центральной части островка. Дельта-клетки выполняют уникальную (так называемую паракринную) функцию: осуществляют местное действие путем передачи гормона непосредственно от клетки к клетке. Электронно-микроскопические исследования выявили эти соединительные мостики между клетками, позволяющие гормонам с мол. м. менее 800 перемещаться из одной клетки в другую клетку, возможно без выхода гормона в межклеточное пространство.

Соматостатин угнетает секрецию инсулина и глюкагона у человека и животных. Высвобождение соматостатина стимулируется введением лейцина, аргинина, глюкозы, панкреозимин-холецистокинина, гастрина, желудочного ингибирующего полипептида, секретина и цАМФ. Норадреналин и диазоксид угнетают высвобождение соматостатина. Выше указывалось, что соматостатин при действии на желудочно-кишечный тракт угнетает высвобождение гастрина и гастринстимулированную секрецию соляной кислоты, высвобождение панкреозимин-холецистокинина, сокращения желчного пузыря, кишечную абсорбцию и скорость кровотока в сосудах желудочно-кишечного тракта.

Стимуляция секреции соматостатина желудочно-кишечными гормонами и, наоборот, угнетение соматостатином их высвобождения указывают, что между этими гормонами существует взаимодействие по типу «обратной» связи, которая позволяет осуществить регулирование скорости всасывания питательных веществ из желудочно-кишечного тракта с учетом их качественного состава.

Поступление пищи в желудочно-кишечный тракт вызывает секрецию желудочно-кишечных гормонов (в частности, соматостатина), влияющих на деятельность α- и β-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, функциональная активность которых направлена на поддержание уровня глюкозы в крови в пределах нормы.

Изменение секреции соматостатина отмечается при некоторой патологии. Так, у мышей с ожирением и гипергликемией выявляется как снижение содержания соматостатина, так и уменьшение количества δ-клеток в островках Лангерганса, и наоборот, у больных, страдающих инсулинзависимым типом сахарного диабета, и у крыс при разрушении β-клеток стрептозотоцином δ-клетки увеличены в объеме, что указывает на их повышенную функциональную активность.

Описаны опухоли островкового аппарата поджелудочной железы, состоящие из δ-клеток (соматостатиномы). Уровень инсулина и глюкагона в сыворотке крови больных с такими опухолями резко снижен: выявляется умеренный сахарный диабет без значительной гипергликемии и кетоза.

Панкреатический полипептид. Секретируется в PP-клетках островков Лангерганса, расположенных преимущественно по периферии островка, и представляет собой полипептид, состоящий из 36 аминокислотных остатков и имеющих мол. м. 4200. Гиперплазия клеток, секретирующих панкреатический полипептид, выявлена в поджелудочной железе лиц, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. Реже такая гиперплазия обнаруживается в поджелудочной железе при инсулиннезависимом сахарном диабете.

Панкреатический полипептид стимулирует секрецию желудочного сока, однако угнетает его секрецию, стимулированную пентагастрином, является антагонистом холецистокинина и подавляет секрецию поджелудочной железы, стимулированную холецистокинином. Содержание панкреатического полипептида в сыворотке крови практически здоровых лиц натощак составляет около 80 пг/мл. В ответ на прием смешанной пищи отмечается характерная двухфазная кривая секреции панкреатического полипептида и уровень его в сыворотке крови увеличивается в 8—10 раз по сравнению с исходным. Прием глюкозы, жиров также сопровождается повышением концентрации панкреатического полипептида в крови, тогда как при внутривенном введении этих веществ секреция гормона не изменяется. Введение атропина или ваготомия блокируют секрецию панкреатического полипептида в ответ на прием пищи, и наоборот, стимуляция блуждающего нерва, а также введение гастрина, секретина или холецистокинина сопровождаются повышением уровня этого гормона в сыворотке крови. Эти данные позволяют считать, что в регуляции секреции панкреатического полипептида наряду с парасимпатической нервной системой принимают участие и желудочно-кишечные гормоны. Метаболические и функциональные аспекты действия панкреатического полипептида полностью еще не ясны. Повышение его секреции наблюдается при гормонально-активных опухолях поджелудочной железы (инсулинома, глюкагонома), при синдроме Вернера — Моррисона и гастриноме.

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет — заболевание, характеризующееся гипергликемией как после приема пищи, так и натощак, глюкозурией и обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина в организме, приводящей к нарушению обмена веществ, поражению сосудов, нейропатии и патологическим изменениям в различных органах и тканях.

Диабет распространен во всех промышленно развитых странах Америки и Европы, включая СССР, где заболеваемость диабетом составляет 1—2 % и имеет тенденцию к дальнейшему повышению, особенно в возрастных группах старше 40 лет. Это

требует разработки методов ранней диагностики заболевания и широкого проведения профилактических мероприятий.

Изучение распространенности диабета в СССР показывает, что заболеваемость диабетом в различных регионах страны неодинакова и составляет, например, от 1,1 % в Баку до 5,6 % на юго-востоке Казахстана.

До недавнего времени во многих странах диабетологи использовали незначительно отличающиеся классификации сахарного диабета, в основу которых были положены рекомендации Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету (1965). В соответствии с этими рекомендациями первичный (эссенциальный, идиопатический) генетически обусловленный сахарный диабет рассматривался как единое заболевание, в развитии которого выделялись две фазы — относительной и абсолютной инсулиновой недостаточности.

Так, В. Г. Баранов и Л. Ш. Оркодашвили (1977) разделяют диабет на: 1) эссенциальный (первичный, спонтанный) и 2) возникающий в связи с каким-либо другим основным заболеванием (акромегалия, синдром Иценко — Кушинга, феохромоцитома, диффузный токсический зоб), а также в результате удаления поджелудочной железы или ее распространенного повреждения (опухоль, кисты, панкреатит, гемохроматоз и др.). Эти формы диабета называют вторичными, а в течении его указанные авторы предлагают различать три стадии: предиабет, скрытый (латентный, химический) и явный манифестный диабет.

В последние годы были получены новые данные, позволившие уточнить некоторые стороны патогенеза и наследования диабета, которые не укладывались в рамки старой классификации. Поэтому в 1979 г. ВОЗ провела второе заседание Комитета экспертов, на котором были рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики и лечения диабета и, в частности, предложена новая его классификация.

Основой для такой классификации явились данные, подготовленные Национальной диабетической группой США и принятые с незначительными изменениями Комитетом экспертов ВОЗ (Серия технических докладов ВОЗ, 1980).

Классификация сахарного диабета и других категорий нарушений толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1980)

А. Клинические классы. Сахарный диабет.

1. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗД) — тип I.
2. Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗД) — тип II:
   а) у больных без ожирения;
   б) у больных с ожирением.
3. Другие типы сахарного диабета, сочетающиеся с определенными условиями или синдромами:
   а) заболевания поджелудочной железы;
   б) эндокринные заболевания;
   в) применение лекарственных и химических веществ;
   г) изменение рецепторов к инсулину;

д) генетические синдромы;
е) смешанные причины.
4. Нарушение толерантности к глюкозе:
а) у лиц без ожирения;
б) у лиц с ожирением;
в) сочетающаяся с определенными условиями или синдромами (см. п. 3).
5. Диабет беременных.

Б. Достоверные классы риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но значительно повышенным риском развития диабета):

а) предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе;
б) потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

Недостатком данной классификации является то, что в ней не отражены клиническое течение и особенности эволюции сахарного диабета. В соответствии с традициями отечественной диабетологии клиническая классификация сахарного диабета может быть, по нашему мнению, представлена следующим образом:

А. Клинические формы диабета

1. Инсулинзависимый диабет (диабет I типа).
2. Инсулиннезависимый диабет (диабет II типа).
3. Другие формы сахарного диабета (вторичный, или симптоматический, сахарный диабет):
   а) эндокринного генеза (синдром Иценко — Кушинга, акромегалия, диффузный токсический зоб, феохромоцитома и др.);
   б) заболевания поджелудочной железы (опухоль, воспаление, резекция, гемохроматоз и др.);
   в) другие, более редкие формы диабета (после приема различных лекарственных препаратов, врожденные генетические синдромы и др.).
4. Диабет беременных.

Б. Степень тяжести диабета

1. Легкая (I степень).
2. Средняя (II степень).
3. Тяжелая (III степень).

В. Состояние компенсации

1. Компенсация.
2. Субкомпенсация.
3. Декомпенсация.

Г. Острые осложнения диабета (часто как результат неадекватной терапии):

1. Кетоацидотическая кома.
2. Гиперосмолярная кома.
3. Лактацидотическая кома.
4. Гипогликемическая кома.

Д. Поздние осложнения диабета

1. Микроангиопатия (ретинопатия, нефропатия).
2. Макроангиопатия.
3. Нейропатия.

Е. Поражения других органов и систем (энтеропатия, гепатопатия, катаракта, остеоартропатия, дермопатия и др.).

Ж. Осложнения терапии

1. Инсулинотерапии (местная аллергическая реакция, анафилактический шок, липоатрофия).
2. Пероральных сахарснижающих препаратов (аллергические реакции, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и др.).

Инсулинзависимый диабет (ИЗД, I тип) характеризуется острым началом, инсулинопенией, склонностью к частому развитию кетоацидоза. Чаще диабет I типа встречается у детей и подростков, с чем и было связано ранее употреблявшееся название «юношеский диабет», однако заболеть могут люди любого возраста. Жизнь больных, страдающих этим типом диабета, зависит от экзогенного введения инсулина, в отсутствие которого быстро развивается кетоацидотическая кома. Заболевание сочетается с определенными HLA-типами и в сыворотке крови часто обнаруживаются антитела к антигену островков Лангерганса. Нередко осложняется макро- и микроангиопатией (ретинопатия, нефропатия), нейропатией.

Инсулинзависимый диабет имеет генетическую основу. Внешними факторами, способствующими проявлению наследственной предрасположенности к диабету, являются различные инфекционные заболевания и аутоиммунные нарушения, что более подробно будет изложено ниже.

Инсулиннезависимый диабет (ИНЗД, II тип) протекает с минимальными обменными нарушениями, характерными для диабета. Как правило, больные обходятся без экзогенного инсулина и для компенсации углеводного обмена требуются диетотерапия или пероральные препараты, снижающие уровень сахара. Однако в некоторых случаях полную компенсацию углеводного обмена можно получить лишь при дополнительном подключении к проводимой терапии экзогенного инсулина. Кроме того, необходимо иметь в виду, что при различных стрессовых ситуациях (инфекции, травма, операция) этим больным приходится проводить инсулинотерапию. При этом виде диабета содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови в норме повышено или (сравнительно редко) наблюдается инсулинопения. У многих больных гипергликемия натощак может отсутствовать, и они в течение многих лет могут не знать о наличии у них диабета.

При диабете II типа также выявляются макро- и микроангиопатии, катаракта и нейропатии. Заболевание чаще развивается после 40 лет, но может встречаться и в более молодом возрасте. У больных, страдающих диабетом II типа, нарушенный углеводный обмен компенсируется диетой и пероральными препаратами, снижающими уровень сахара. ИНЗД, как и ИЗД, имеет генетическую основу, которая проявляется более отчетливо (значительная частота семейных форм диабета), чем при ИЗД, и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Внешним фактором, способствующим реализации наследственной предрасположенности к этому типу диабета, является переедание, приводящее к развитию ожирения, которое наблюдается у 80—90 % больных, страдающих ИНЗД. Гипергликемия и толерантность к глюкозе у этих больных улучшаются при снижении массы тела. Антитела к антигенам островков Лангерганса при этом типе диабета отсутствуют.

Существуют и **другие типы диабета**. К этой группе относится

диабет, встречающийся при другой клинической патологии, которая может и не сочетаться с диабетом.

1. Заболевания поджелудочной железы: а) у новорожденных — врожденное отсутствие островков в поджелудочной железе, транзиторный диабет новорожденных, функциональная незрелость механизмов секреции инсулина; б) встречающиеся после периода новорожденности травмы, инфекции и токсические поражения поджелудочной железы, злокачественные опухоли, кистозный фиброз поджелудочной железы, гемохроматоз.

2. Болезни гормональной природы: феохромоцитома, соматостатинома, альдостерома, глюкагонома, болезнь Иценко — Кушинга, акромегалия, диффузный токсический зоб, повышение секреции прогестинов и эстрогенов.

3. Состояния, вызванные применением лекарственных и химических веществ: а) гормонально-активных веществ: АКТГ, глюкокортикоиды, глюкагон, тироидные гормоны, соматотропин, оральные контрацептивы, кальцитонин, медроксипрогестерон; б) диуретиков и гипотензивных веществ: фуросемид, тиазиды, гигротон, клофелин, клопамид (бринальдикс), этакриновая кислота (урегит); в) психоактивных веществ: галоперидол, хлорпротиксен, аминазин, трициклические антидепрессанты — амитриптилин (триптизол), имизин (мелипрамин, имипрамин, тофранил); г) адреналина, дифенина, изадрина (новодрин, изопротеренол), пропранолола (анаприлин, обзидан, индерал); д) анальгетиков, антипиретиков, противовоспалительных веществ: индометацин (метиндол), ацетилсалициловая кислота в повышенных дозах; е) химиотерапевтических препаратов: L-аспарагиназа, циклофосфамид (цитоксин), мегестрола ацетат и др.

4. Нарушение рецепторов к инсулину: а) дефект рецепторов к инсулину — врожденная липодистрофия, сочетающаяся с вирилизацией, и пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acantosis nigricans); б) антитела к рецепторам инсулина, сочетающиеся с другими иммунными нарушениями.

5. Генетические синдромы: гликогеноз I типа, острая интермиттирующая порфирия, синдром Дауна, Шерешевского — Тернера, Клайнфелтера и др.

Нарушение толерантности к глюкозе диагностируется в том случае, если содержание глюкозы в плазме капиллярной крови натощак меньше 7,0 ммоль/л (120 мг/100 мл), а через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы ее концентрация $8{,}0-11{,}0$ ммоль/л ($\geqslant 140 - < 200$ мг/100 мл).

Диабет беременных. В эту группу включаются только те лица, у которых нарушенная толерантность к глюкозе впервые выявляется при беременности. Женщины, страдавшие диабетом до наступления беременности, в эту группу не входят. Данное состояние сочетается с повышенной частотой различных перинатальных осложнений, а также риском прогрессирования диабета через 5—10 лет после родов. Диабет беременных развивается у 1—2 % всех беременных, и в большинстве случаев толерантность к

глюкозе после родов возвращается к норме. Следует иметь в виду, что чем выраженнее нарушения толерантности к глюкозе во время беременности, тем больше риск развития сахарного диабета (и в более короткие сроки) после беременности.

Показаниями к проведению теста толерантности к глюкозе при беременности являются глюкозурия, наличие диабета у родственников, а также анамнестические данные, указывающие на спонтанные аборты, наличие врожденных уродств у детей от предыдущих беременностей, рождение до этого крупных живых или мертвых детей — масса тела более 4,5 кг, ожирение у беременной, немолодой возраст, пятые и более роды. Наличие более чем одного из перечисленных факторов определяет высокий риск выявления нарушенной толерантности к глюкозе.

Достоверные классы риска. Предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе. К этой группе относятся лица, у которых в момент обследования имеется нормальная толерантность к глюкозе, но в анамнезе отмечалась гипергликемия или нарушенная толерантность к глюкозе. В эту группу входят женщины, у которых в период беременности имелся диабет и после родов толерантность к глюкозе нормализовалась, а также больные, страдающие сахарным диабетом и ожирением, у которых после снижения массы тела нормализовалась нарушенная толерантность к глюкозе. Клинические наблюдения показывают, что у лиц этой группы под влиянием различных стрессовых ситуаций (травмы, ранения, тяжелая инфекция) возникает транзиторная гипергликемия.

Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе. К этой группе относятся лица, у которых никогда не было нарушенной толерантности к глюкозе, но имеется повышенный риск развития диабета, т. е. такие состояния, когда вероятность заболевания диабетом более высока по сравнению с лицами, у которых эти факторы отсутствуют.

Риск развития ИЗД повышен у лиц, у которых в сыворотке крови обнаруживаются антитела к островкам поджелудочной железы, а также у однояйцовых близнецов от родителей, страдающих ИЗД, у сибсов таких больных, особенно имеющих идентичный HLA-тип.

К лицам с повышенным риском развития ИНЗД относятся однояйцовые близнецы от родителей, страдающих ИНЗД, сибсы таких больных, мать, родившая живого или мертвого ребенка с массой тела более 4,5 кг, и некоторые этнические расовые группы с высокой заболеваемостью диабетом (например, американские индейцы).

В табл. 3 приведены основные патогенетические и клинические различия ИЗД и ИНЗД.

В течении диабета можно выделить три стадии: 1) потенциальные и предшествующие нарушения толерантности к глюкозе (факторы риска); 2) нарушенная толерантность к глюкозе; 3) явный диабет.

Таблица 3. **Основные различия ИЗД и ИНЗД**

Признак	ИЗД I типа	ИНЗД II типа
Возраст к началу заболевания	Молодой	Старше 40 лет
Начало болезни	Острое	Постепенное
Масса тела	Снижена	В большинстве случаев ожирение
Выраженность клинических симптомов	Резкая	Умеренная
Течение диабета	В части случаев лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Склонность к кетоацидозу	Как правило, не развивается
Инсулин плазмы	Инсулинопения	В норме или гиперинсулинемия (инсулинопения очень редко)
Состояние поджелудочной железы	Уменьшение количества β-клеток, их дегрануляция, снижение или отсутствие в них инсулина	Количество β-клеток обычно не уменьшено, содержание в них инсулина не снижено
Антитела к островкам поджелудочной железы	Обнаруживаются почти во всех случаях	Как правило, отсутствуют
Генетические маркеры	Сочетание с HLA-B8, B15, DRw3, DRw4, Dw3, Dw4	HLA не отличается от здоровой популяции
Частота диабета у родственников I степени родства	Меньше чем у 10 %	Более чем у 20 %
Лечение	Диета, инсулин	Диета (редукционная), пероральные сахароснижающие препараты (редко инсулин)

Явный диабет характеризуется наличием клинических симптомов (жажда, сухость во рту, похудание и др.), гипергликемией на протяжении суток, глюкозурией. В зависимости от степени проявления нарушенного обмена веществ различают состояние компенсации и декомпенсации.

ЭТИОЛОГИЯ

Выше уже указывалось, что больные спонтанным сахарным диабетом представляют гетерогенную группу. Эта гетерогенность проявляется не только особенностями клинического течения заболевания, но и разнообразием факторов (наследственность, вирусные инфекции, аутоиммунность, переедание и др.); участвующих в сложных механизмах развития заболевания.

Многочисленные исследования показывают, что ИЗД и ИНЗД имеют различное генетическое происхождение. Эти различия касаются связи диабета с определенными антигенами системы HLA, часть которых сопряжена с генами или детерминантами иммунного ответа. Антигены системы HLA располагаются на небольшом участке шестой аутосомной хромосомы, который представляет менее $^1/_{1000}$ общего генома человека. В этой хромосомной области располагается в тесной взаимосвя-

и большинство локусов гистосовместимости, на которых работают многие гены.

На 6-й хромосоме идентифицировано 5 локусов: A, B, C, D и DR. Считается, что локус A контролирует 20 антигенов, локус B—32, локус C—6, локус D—11 и локус DR—7 антигенов системы HLA. Антигены локусов A, B, C и DR определяются серологическими методами, а локуса D — более сложной методикой с применением смешанной культуры лимфоцитов. Антигены локусов A, B и C обнаруживаются во всех клетках организма, содержащих ядра, тогда как антигены локуса D (DR, DRw) выявляются в клетках, способных образовывать антитела, т. е. в B-лимфоцитах, а также в макрофагах. Большинство исследователей считают, что рядом с генами системы HLA расположен ген (Ir), специфически контролирующий иммунный ответ организма. Кроме того, в этом участке хромосомы, расположенном между локусами B и D, находятся гены, ответственные за синтез второго и четвертого компонентов комплемента, а также фактора B, или пропердина.

В настоящее время показано, что генетическая предрасположенность к ИЗД связана с определенными генами системы HLA, тогда как при ИНЗД этой связи не наблюдается. В последние годы установлено, что у больных, страдающих ИЗД, чаще выявляются два антигена HLA: B8 и B15, причем в западноевропейских популяциях этот тип диабета сочетается со специфическими аллелями B8 и B15, тогда как в США — с B8.

Проведенные нами совместно с Ю. М. Зарецкой (1981) исследования показали большую фёнотипическую частоту антигена B8 у больных ИЗД по сравнению с группой больных ИНЗД, а показатель относительного риска ИЗД при обладании этим антигеном значительно выше (в 5,8 раза), чем при ИНЗД.

Возможность развития диабета в $2^1/_2$ — 3 раза выше у лиц, имеющих антигены HLA B15 и B8 (одновременное наличие B15 и B8 увеличивает риск заболевания в 8—9 раз), по сравнению с лицами, не имеющими указанных антигенов. Наличие антигена HLA B7 является протективным состоянием, обеспечивающим пониженную частоту диабета.

Изучение локуса D показало, что диабет I типа преимущественно сочетается с наличием антигенов Dw3, DRw3, Dw4 и DRw4, тогда как антиген DRw2 является маркером относительно небольшого риска возникновения ИЗД, т. е. DRw2, как и B7, является защитным, протективным, в отношении диабета геном.

Наследование инсулинзависимого диабета, вероятно, определяется группой генов, а не одиночным геном; возможно также, что определенная группа генов высокого риска обеспечивает рецессивный тип наследования. Не исключено, что имеются два гена (или две группы генов), способствующие развитию болезни, детерминируя предрасположенность β-клеток поджелудочной железы к повреждению. Математические модели, построенные с учетом связи диабета с антигенами системы HLA, свидетельствуют о реальности полигенного типа наследования диабета I типа.

ИНЗД, так же как и ИЗД, передается по наследству, причем если конкордантность по диабету у однояйцовых близнецов при диабете I типа не более 50 %, то при диабете II типа — около 100 %.

Для ИНЗД характерен доминантный тип наследования, и этот тип диабета не имеет характерного сочетания с системой HLA.

Вирусная инфекция. Для диабета I типа характерна сезонная заболеваемость. По данным Британской диабетологической ассоциации и НИИ педиатрии АМН СССР, впервые диагностированные случаи диабета у детей приходятся на осенние и зимние месяцы с пиком заболеваемости в октябре и январе. Максимум заболеваемости диабетом у детей приходится на возраст 5 и 11 лет. У ряда больных диабетом I типа выявлению заболевания предшествуют вирусные инфекции: эпидемический паротит, врожденная краснуха, корь, заболевания, обусловленные вирусом Коксаки В4, гепатит и др. Роль вирусной инфекции в патогенезе диабета, вероятно, сводится к тому, что эти вирусы первично инициируют повреждение β-клеток у лиц с генетической предрасположенностью к такому повреждению. Как правило, между вирусным заболеванием и началом диабета проходит определенный срок.

Патогенетическая роль вирусной инфекции в возникновении диабета находит подтверждение и в экспериментальных исследованиях. Показана возможность развития диабета у мышей после заражения их вирусом энцефаломиокардита М. Иммунофлюоресцентные исследования поджелудочной железы выявили наличие вирусов в ее островках, и была установлена зависимость проявлений диабета от количества некротизированных β-клеток. Однако, как показали дальнейшие исследования, более важным условием в развитии диабета в таких случаях является генетическая предрасположенность ткани островкового аппарата к повреждению, вызываемому вирусной инфекцией. У определенных генетически предрасположенных к диабету линий животных инокуляция вируса энцефаломиокардита М приводила к гипергликемии уже в острой фазе заболевания, тогда как у другой линии экспериментальных животных нарушения углеводного обмена под влиянием вирусной инфекции развивались менее регулярно.

Инокуляция вируса Коксаки В4 у мышей приводит к инсулиту, и в течение первых 5 дней отмечается снижение уровня сахара в крови вследствие освобождения инсулина из дегенеративно-измененных β-клеток. В последующие 2 нед содержание сахара в крови повышается до уровня, наблюдаемого у животных с экспериментальным диабетом. В островках Лангерганса выявляется лимфоидная инфильтрация.

Более того, определение антител к вирусу Коксаки В4 в сыворотке крови больных диабетом I типа показало, что в 87 % случаев выявляются высокие титры, тогда как в группе лиц пожилого возраста, не страдающих диабетом, антитела к вирусу Коксаки

В4 обнаруживались в 65 %. Было доказано, что вирус Коксаки В4 может быть причиной развития диабета у человека. Из поджелудочной железы мальчика, умершего вскоре после манифестации диабета, была выделена культура вируса Коксаки В4, которая при инокуляции мышам привела к развитию у них диабета, и вирусный антиген был обнаружен в некротизированных β-клетках поджелудочной железы подопытных животных.

Отмечено, что через 1—2 года после эпидемии эпидемического паротита увеличивается число впервые выявленных случаев диабета у детей, а у некоторых больных уже в период заболевания эпидемическим паротитом могут появляться нарушения углеводного обмена вплоть до диабета и даже с кетоацидозом. Врожденная краснуха и вирусный гепатит нередко предшествуют развитию инсулинзависимого диабета. Вирусная инфекция ведет к поражению поджелудочной железы в виде инсулита, лимфоидной инфильтрации с последующей деструкцией островков Лангерганса. Возможно, что вирусная инфекция оказывает повреждающее действие на мембрану β-клеток, приводя к ее деструкции или изменяя антигенные свойства мембраны, и «включает» механизмы, осуществляющие аутоиммунные реакции, вызывая повреждение β-клеток и инсулиновую недостаточность.

Возможно также, что вирусповреждающему действию предшествует повреждение мембраны β-клеток различными химическими веществами в незначительных концентрациях. У лиц с нарушенными репаративными процессами субпороговые концентрации токсических веществ облегчают последующее влияние вирусной инфекции на инициирование аутоиммунных механизмов развития заболевания.

При наследственной предрасположенности к диабету внешние факторы (инфекции) играют разрешающую роль в развитии инсулиновой недостаточности и клинических проявлений диабета.

Аутоиммунные нарушения. По многочисленным данным, ИЗД имеет много признаков, позволяющих отнести это заболевание к аутоиммунным: а) частое сочетание диабета с другими заболеваниями аутоиммунной природы, при которых доказано наличие аутоантител (аутоиммунный тироидит, диффузный токсический зоб, пернициозная анемия, аддисонова болезнь и др.); б) наличие инсулита у больных, умерших вскоре после начала диабета; в) выявление у больных с ИЗД антител к антигенам островков поджелудочной железы и нарушения клеточно-опосредованного иммунитета по данным теста угнетения миграции лейкоцитов.

У 15 % больных с идиопатической хронической недостаточностью надпочечников (болезнь Аддисона) и у 7—10 % больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы развивается ИЗД. Это в 30—50 раз чаще, чем в здоровой популяции. У больных, страдающих диабетом I типа, другие эндокринные аутоиммунные заболевания встречаются в 4—5 раз чаще по сравнению с лицами, не больными диабетом.

В поджелудочной железе детей, которые умерли вскоре после развития у них диабета, обнаруживаются явления инсулита: инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, избыточное количество гистиоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Инсулиты выявляются в поджелудочной железе лиц не только молодого, но и более старшего возраста, страдающих ИЗД. Инсулиты не наблюдаются в поджелудочной железе у больных ИНЗД.

Изучение реакции угнетения миграции лейкоцитов показывает, что у 50—54 % больных, страдающих ИЗД, эта реакция положительна. По мере увеличения срока от начала заболевания интенсивность этой реакции снижается, что указывает на почти полную деструкцию β-клеток с исчезновением явлений инсулита.

Антитела к антигенам островков поджелудочной железы выявляются у 50—70 % больных ИЗД, тогда как в группе здоровых лиц они обнаруживаются лишь у 0,5 %. В то же время среди больных, страдающих ИНЗД и получающих для компенсации нарушенного углеводного обмена пероральные сахароснижающие средства, антитела к антигенам островков поджелудочной железы обнаружились у 8 % обследованных, однако при прогрессирующих вариантах заболевания процент наличия антител может увеличиваться до 20. Такие антитела отсутствуют у больных, страдающих раком поджелудочной железы, острым панкреатитом, желчнокаменной болезнью.

Более того, антитела к антигенам островков поджелудочной железы выявляются не только при явном ИЗД, но и у родственников больных, причем наиболее часто у родственников, имеющих идентичные системы HLA. Аутоантитела к антигенам островков поджелудочной железы являются иммуноглобулинами класса G. Следует указать, что при диабете I типа антитела класса IgM или IgA не обнаруживаются даже в случаях остро развившегося заболевания.

Антитела к антигенам островков поджелудочной железы реагируют с антигеном островковой ткани и не являются специфичными только к β-клеткам, хотя и имеется незначительная перекрестная реакция с антигеном β-клеток. Другой особенностью антител к антигенам островков поджелудочной железы являются закономерное снижение их количества по мере удлинения срока от начала развития диабета I типа. Если в первые месяцы от начала заболевания антитела выявляются у 50—70 %, обследованных, то через 1—2 года от начала болезни — лишь у 20 %.

Различают два вида антител к антигенам островков поджелудочной железы: а) антитела к поверхностному антигену островков; б) цитоплазматические антитела.

Цитоплазматические антитела к антигенам островков поджелудочной железы определяются методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием ткани поджелудочной железы человека с 0 (I) группой крови. В группе практически здоровых лиц цитоплазматические антитела выявляются в среднем у 0,01 % об-

следованных, тогда как они обнаруживаются у 60—70 % страдающих диабетом I типа в течение нескольких недель после начала заболевания. В дальнейшем процент больных, имеющих этот вид антител, уменьшается до 20—40, и через 15—20 лет от начала заболевания лишь у 5 % больных ИЗД выявляются цитоплазматические антитела, причем почти все больные имеют антиген HLA-B8. У больных ИНЗД частота выявления этих антител не отличается от того же показателя в контрольной группе.

Таким образом, цитоплазматические антитела к антигенам островков поджелудочной железы являются своего рода маркером ИЗД. Появление таких антител у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе или у страдающих ИНЗД указывает на возможность развития ИЗД.

Роль питания. Переедание и связанное с ним ожирение являются внешними факторами, способствующими развитию ИНЗД. При этой форме диабета более чем у 80 % больных имеется ожирение различной степени. Употребление избыточного количества пищи приводит к гиперсекреции инсулина, повышение уровня которого в крови способствует уменьшению количества рецепторов, что проявляется инсулинрезистентностью. Не исключено, что наряду с генетической предрасположенностью к нарушению секреции инсулина при данном типе диабета (см. «Патогенез») у этих лиц нарушены механизмы регуляции аппетита.

ПАТОГЕНЕЗ

Со времени исследований Минковского и Меринга (1889—1892), которые вызывали диабет у собак путем удаления у них поджелудочной железы, установлено, что недостаточность секреции инсулина является одним из факторов, необходимых для развития диабета. Однако механизм инсулиновой недостаточности при ИЗД и ИНЗД различен. При ИЗД масса и размеры поджелудочной железы меньше, чем у лиц, не больных диабетом или страдающих ИНЗД. Количество и объем островков у больных диабетом I типа, а также количество инсулина, экстрагируемого из поджелудочной железы, у этих больных снижено по сравнению с нормой. Некоторые авторы называют такие островки «атрофическими», так как в них количество β-клеток резко уменьшено. С помощью иммуноцитохимических методов показано, что такие островки состоят из α-клеток (70 %) и Δ-клеток (около 30 %), причем α- и Δ-клетки обнаруживаются и в ацинозной ткани железы. Наряду с такими островками в поджелудочной железе больных ИЗД встречаются отдельные островки, в которых выявляются признаки гиперплазии β-клеток и признаки, указывающие на повышение активности оставшихся β-клеток — дегрануляция и увеличение ядра клеток. Однако общее количество β-клеток составляет менее 10 % от общего их количества, выявляемого в поджелудочной железе практически здоровых лиц.

При ИНЗД поджелудочная железа и ее островковый аппарат

не отличаются от таковых у лиц соответствующего возраста без нарушения углеводного обмена. Структура поджелудочной железы у лиц 50 лет и старше имеет ряд особенностей по сравнению с поджелудочной железой лиц молодого возраста (островки менее компактны, выявляется дольчатость железы вследствие развития фиброзной ткани, может быть незначительное снижение числа β-клеток, однако соотношение α-, β-, Δ- и PP-клеток не изменено).

Почти во всех случаях в поджелудочной железе обнаруживаются явления гиалиноза, что крайне редко встречается при ИЗД. Признаком функциональной недостаточности β-клеток при ИНЗД является уменьшение размера ядер клеток, комплекса Гольджи и эндоплазматической сети, что, вероятнее всего, связано с развитием склероза сосудов, фиброза и гиалиноза островков. Эти изменения выявляются в большей или меньшей степени в поджелудочной железе лиц пожилого возраста при отсутствии нарушения углеводного обмена. Недостаточность β-клеток при ИНЗД может быть следствием снижения чувствительности этих клеток к глюкозе (недостаток глюкорецептора), нарушения процессов вхождения кальция в β-клетку, его связывания с кальмодулином, изменения микротубулярно-микроворсинчатой системы, дефекта фибриллярных белков цитоплазмы.

Диабет I типа в зависимости от механизма развития можно подразделить на два подтипа: аутоиммунный и вирусиндуцируемый. Механизмы патогенеза ИЗД представлены на схеме 32.

Аутоиммунный диабет характеризуется наличием признаков нарушения клеточно-опосредованного иммунитета и образованием антител к антигенам островков поджелудочной железы. Антитела определяются еще до развития клинических признаков диабета и поддерживаются на высоком уровне в течение нескольких лет после начала диабета, а также частым сочетанием с прочими аутоиммунными эндокринопатиями и наличием антител к другим эндокринным железам (щитовидная железа, надпочечники и др.). Аутоиммунный диабет сочетается с антигенами системы HLA: B8, DRw3, Dw3. Развивается в любом возрасте и чаще у лиц женского пола.

Для вирусиндуцированного диабета характерно лишь кратковременное образование антител к антигенам островков поджелудочной железы, которые, как правило, исчезают в течение года. Этот тип диабета не сочетается с аутоиммунными поражениями других эндокринных органов, развивается в более молодом возрасте (не старше 30 лет), чем аутоиммунный тип, и одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин.

У больных, страдающих вирусиндуцированным типом диабета, выявляются антигены системы HLA: B15, DRw4, Dw4 и дополнительные аллели Cw3. Выше указано, что у больных этой группы отсутствуют антитела к антигенам островков поджелудочной железы, однако характерной особенностью является повышенная наклонность к образованию антител к экзогенному инсулину.

Существует и третья форма ИЗД, которая сочетается с



Схема 32. Возможные механизмы патогенеза инсулинзависимого сахарного диабета I типа. Объяснение в тексте.

антигенами системы HLA B8-Dw3/B15-Dw4. В его генезе играют роль как аутоиммунные нарушения, так и вирусная инфекция. Заболевание развивается в детском возрасте, характеризуется почти тотальным поражением β-клеток, что сопровождается низким содержанием С-пептида в сыворотке крови.

В последние годы показано наличие еще одной — медленно прогрессирующей формы сахарного диабета I типа, которая характеризуется медленным развитием инсулиновой недостаточности. Больные, страдающие этой формой диабета, в течение 1—3 лет могут соблюдать диету и применять пероральные сахароснижающие препараты, что позволяет компенсировать нарушение углеводного обмена. Однако в последующем возникает резистентность к этим препаратам и для компенсации нарушения углеводного обмена больных переводят на инсулинотерапию. У таких больных в течение всего заболевания в сыворотке крови выявляются антитела к антигенам островков поджелудочной железы и отмечается прогрессивное снижение остаточной секреции.

Таким образом, независимо от инициирующих факторов и

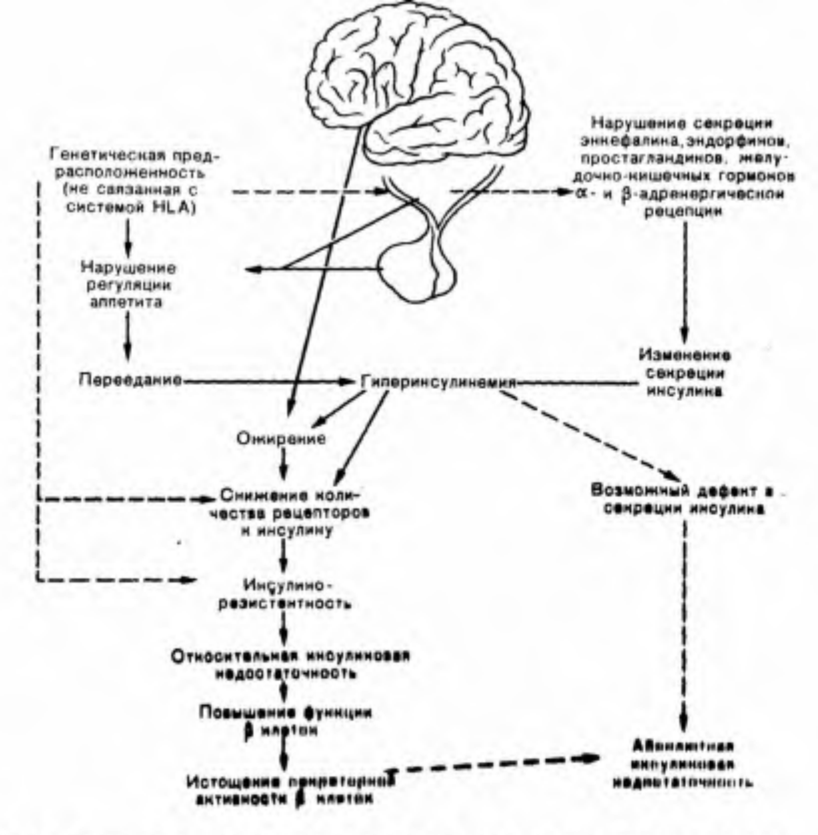


Схема 33. Возможные механизмы патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета II типа. Объяснение в тексте.

начальных механизмов диабета (вирусиндуцированный, аутоиммунный или медленно прогрессирующий) на последующих этапах в островках поджелудочной железы наблюдается деструкция и прогрессирующее уменьшение количества β клеток вплоть до полного их исчезновения и развития абсолютной инсулиновой недостаточности.

Патогенез ИНЗД отличается от описанного выше (схема 33). Генетическая предрасположенность при диабете этого типа играет более значительную роль, чем при ИЗД. Разрешающими факторами являются ожирение и беременность. Показано, что у больных, страдающих ожирением, похудание приводит к снижению исходной концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови, а также к повышению секреции инсулина в ответ на прием пищи. Возврат больных к избыточному питанию вновь сопровождается гипергликемией и гиперинсулинемией натощак, а также ухудшением секреции инсулина в ответ на прием пищи.

Диабет II типа, так же как и I типа, является гетерогенным по происхождению.

Характерные особенности имеет так называемый диабет взрослого типа у молодежи, или «массонский тип» диабета. Заболевание развивается в детском возрасте и характеризуется отсутствием кетоацидоза. Для компенсации углеводного обмена не требуется экзогенного инсулина, при наблюдениях за такими больными в течение более 20 лет отмечается лишь незначительное его прогрессирование. Генетические исследования показали, что у 85 % больных «диабетом взрослого типа у молодежи» родители тоже страдали диабетом такого же типа; диабет выявлялся у 53 % сибсов; в 46 % семей в трех поколениях прослеживается вертикальная передача заболевания, что указывает на аутосомно-доминантный тип наследования.

Выявлена следующая особенность диабета этого типа: у больных, получающих хлорпропамид, прием алкоголя вызывает покраснение лица. Этот тест был рекомендован для диагностики заболевания. Проводится он следующим образом: через 12 ч после приема хлорпропамида в дозе 250 мг больной выпивает 40 мл вина; через 15—30 мин после этого наступает типичное покраснение кожи лица и шеи с повышением кожной температуры на 1—3 °С, причем температура кожи предплечий не изменяется. При обследовании 17 пар однояйцовых близнецов во всех случаях была выявлена конкордантность по этому тесту даже тогда, когда конкордантность для диабета еще отсутствовала.

Однако в дальнейшем положительный хлорпропамид-алкогольный тест был выявлен более чем у 65 % больных, страдающих ИНЗД; частота теста увеличивается до 80 % у лиц I степени родства с больным диабетом. Дети больного ИНЗД, у которых хлорпропамид-алкогольный тест положительный, в 70 раз больше рискуют заболеть диабетом, чем те, у которых этот тест отрицательный. При ИЗД этот тест оказался положительным лишь у 30 %, а в общей популяции населения — у 10 % обследованных.

В основе хлорпропамид-алкогольного теста лежит повышенная чувствительность к энкефалину, так как покраснение лица блокируется его антагонистом — налоксоном и индуцируется приемом аналогов энкефалина. Экспериментальные исследования показали, что при перфузии островков поджелудочной железы энкефалином увеличивается высвобождение инсулина, однако повышение концентрации энкефалина в крови больных, видимо, приводит, наоборот, к угнетению высвобождения инсулина. Это различие во влиянии повышенной концентрации энкефалина на секрецию инсулина имеет значение для развития диабета у лиц с повышенной чувствительностью к эндогенному энкефалину. Если у здоровых людей энкефалин опосредует механизмы, приводящие к высвобождению инсулина, то у лиц с повышенной чувствительностью к энкефалину при этом угнетается секреция инсулина. Больные, страдающие ИНЗД, и их родственники относятся к последней категории.

Таким образом, патогенез ИНЗД в большинстве случаев заключается не в снижении образования инсулина, а в нарушении контроля его секреции в ответ на естественные стимуляторы высвобождения инсулина. Повышенная чувствительность к энкефалину, ведущая к нарушению высвобождения инсулина, является одним из звеньев нарушенного контроля его секреции.

Многочисленные данные о появлении клинических симптомов диабета вскоре после психических и физических травм получают в этой связи новое толкование. Вероятно, в результате этих травм нарушается контроль секреции инсулина. В то же время, как отмечает В. Г. Баранов (1977), в период Великой Отечественной войны при массовом распространении психических травм и длительном психическом перенапряжении не отмечалось нарастания частоты диабета, что, очевидно, было связано с особым функциональным состоянием коры головного мозга и нижележащих нервных структур. При голодании уровень инсулина в крови низкий, в связи с чем снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, особенно мышечной и жировой. Тем самым глюкоза сохраняется для питания инсулиннезависимых тканей (эритроциты и мозг), а при длительном голодании уменьшается утилизация глюкозы и тканью мозга. Естественно, что эти процессы не могут не оказывать влияния на функциональную активность ЦНС и регуляцию ею функций внутренних органов и эндокринных желез, включая регуляцию посредством большого количества нейропептидов, к которым относятся и энкефалины.

Характерную для ИНЗД гиперинсулинемию связывают с нарушением секреции инсулина в ответ на влияние гормонов желудочно-кишечного тракта: желудочный ингибиторный полипептид, холецистокинин, секретин, гастрин, глюкозозависимый инсулинотропный пептид. Содержание последнего в сыворотке крови повышено у больных сахарным диабетом II типа как натощак, так и после нагрузки глюкозой.

Кроме того, у больных сахарным диабетом II типа и их родственников выявлен полиморфизм ДНК 19-й хромосомы, на коротком плече которой локализуется ген, ответственный за синтез рецептора к инсулину. Выявленные нарушения связаны с наличием инсулинрезистентности и передаются по наследству. Гиперинсулинемия в этих случаях может быть вторичной по отношению к первичному дефекту рецептора к инсулину.

В некоторых случаях развитие ИНЗД обусловлено нарушением биосинтеза инсулина. Ген, контролирующий биосинтез инсулина, локализуется на 11-й хромосоме. К настоящему времени описано несколько семей, члены которых страдали ИНЗД. Характерными для этих больных являются эндогенная гиперинсулинемия и нормальная чувствительность к экзогенному инсулину. Экстрагированный из сыворотки крови больных эндогенный инсулин обладает низкой биологической активностью (10—20 % от активности нормального инсулина). Изучение химической структуры такого инсулина показало замещение аминокислот в

10—1515

положении 24—28 β-цепи молекулы инсулина. По мнению ряда исследователей, секреция биологически активного и неактивного инсулина связана с тем, что образование инсулина в организме контролируется двумя аллельными генами, один из которых подвергается мутации, приводя к секреции биологически неактивного инсулина.

Инсулин и С-пептид крови. Внедрение радиоиммунологических методов определения белковых гормонов позволило изучить секрецию инсулина в норме и при различных патологических состояниях. Было показано, что в процессе экзоцитоза в кровяное русло поступают в основном инсулин и С-пептид (около 95 %), тогда как проинсулин и его интермедиатные формы определяются лишь в незначительных концентрациях ($0,16 \pm \pm 0,2$ нг/мл).

Несмотря на то что инсулин и С-пептид секретируются поджелудочной железой в эквимолярных количествах, их концентрация в периферической крови неодинакова. По данным А. Г. Мазовецкого и соавт. (1980), уровень С-пептида выше по сравнению с концентрацией иммунореактивного инсулина. Эта разница объясняется более высокой скоростью обменного клиренса инсулина по сравнению с С-пептидом.

У больных диабетом при снижении уровня иммунореактивного инсулина в сыворотке крови концентрация проинсулина повышена, причем тем больше, чем выше гипергликемия. Эти изменения показывают, что при диабете секреция инсулина осуществляется из менее зрелых гранул, которые содержат значительно более высокое количество проинсулина и его интермедиатных форм, не обладающих биологической активностью.

У больных ИЗД уровень иммунореактивного инсулина в плазме крови резко снижен или в некоторых случаях не определяется. Даже у тех больных, у которых имеется исходная концентрация инсулина в крови, повышение его секреции в ответ на нагрузку глюкозой отсутствует. При этом нарушается секреция инсулина как в первую, так и во вторую фазу. Дефект секреции инсулина подтверждается отсутствием повышения концентрации и С-пептида в ответ на нагрузку глюкозой.

Проведенные нами исследования показали, что сниженная секреция инсулина и С-пептида, наблюдаемая у детей и подростков, страдающих диабетом, сразу после начала заболевания может незначительно восстанавливаться при более длительном течении болезни.

Нарушение секреции инсулина отмечается не только в манифестной стадии диабета, но и при уже нарушенной толерантности к глюкозе. В. Г. Баранов и соавт. (1980) показали, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе отсутствовала первая фаза подъема уровня инсулина в крови, что может отражать не столько генетически обусловленное несовершенство рецепторного аппарата β-клеток в ранней стадии диабета, сколько уменьшение резервов инсулина, способных к срочной мобилизации.

Секреция инсулина при ИНЗД имеет ряд особенностей по сравнению с секрецией его при ИЗД. При ожирении, когда толерантность к глюкозе еще нормальна, наблюдается гиперинсулинизм как натощак, так и после введения глюкозы, причем эти больные в ответ на введение глюкозы способны продуцировать в 2—4 раза больше инсулина, чем здоровые лица. Кроме того, у больных, страдающих ожирением, наряду с гиперинсулинизмом имеется инсулинрезистентность. Эти изменения носят обратимый характер: так, снижение массы тела, как правило, восстанавливает чувствительность к инсулину и нормализует его содержание в крови.

При ИНЗД не наблюдается гипосекреции инсулина, которая характерна для ИЗД. Снижение секреции инсулина в отдельных случаях выявляется лишь в первой фазе секреции, тогда как во второй фазе высвобождение инсулина достигает высоких цифр, иногда превосходящих концентрации, наблюдаемые у практически здоровых лиц. Для ИНЗД характерна гипергликемия на фоне гиперинсулинемии, что является отражением снижения чувствительности периферических тканей к инсулину.

Нарушение высвобождения инсулина при ИНЗД в определенной степени связано с изменением чувствительности островковой ткани поджелудочной железы к энкефалину, простагландинам, нарушением адренергической иннервации и секреции желудочно-кишечных гормонов.

Рецепторы к инсулину. Как указано ранее, связывание инсулина с соответствующим рецептором является одним из важных звеньев в механизме действия инсулина. Исследования показали, что при ИНЗД, который в большинстве случаев протекает с ожирением, выявляются снижение количества рецепторов к инсулину и обратное соотношение между концентрацией инсулина в крови и количеством рецепторов, т. е. высокий уровень инсулина в сыворотке крови наблюдается при снижении количества рецепторов. Установлено, что уменьшение количества рецепторов к инсулину при ожирении происходит вследствие гиперинсулинизма в результате взаимодействия по типу «обратной регуляции», а сниженное количество рецепторов к инсулину не является первичным и вызывающим инсулиновую резистентность при ожирении. Однако нельзя исключить, что причиной гиперинсулинизма при ожирении является не только гиперфагия, но и пострецепторный блок обмена глюкозы вследствие дефицита одного или нескольких внутриклеточных ферментов. Нарушение обмена глюкозы ведет к развитию инсулиновой резистентности у больших адипоцитов, приводя к повышенной секреции «инсулина — гиперинсулинизму и последующему уменьшению количества рецепторов. Возможно также, что гиперфагия обусловливает гипергликемию и гиперинсулинизм, а последний является причиной уменьшения количества рецепторов. Однако некоторые авторы все же не исключают возможность первичного уменьшения инсулиновых рецепторов при ожирении, влекущего за собой периферическую

резистентность к инсулину и повышение его секреции. Гиперинсулинизм в этом случае рассматривается как следствие ожирения, которое сопровождается наследственным уменьшением количества рецепторов к инсулину.

У больных ИНЗД без ожирения выявляется как снижение количества инсулиновых рецепторов (2300 рецепторов на клетку при норме 3100) при нормальном связывании инсулина ($6{,}04 \pm 0{,}16$ % при норме $6{,}06 \pm 0{,}26$ %), так и низкое связывание инсулина ($4{,}05 \pm 0{,}21$ %) при пониженном количестве рецепторов. Эти исследования показывают роль патологии рецепторов и пострецепторного дефекта в патогенезе диабета при ожирении, а также мозаичность изменения рецепторов у клинически однородной группы больных.

Инсулинрезистентность при ИНЗД связана не только с уменьшением количества рецепторов, но и другими, пока еще не идентифицированными, нарушениями обмена глюкозы.

В связи с патологией рецепторов к инсулину необходимо остановиться на редкой форме инсулинрезистентного диабета, сочетающегося с пигментно-сосочковой дистрофией кожи (acanthosis nigricans). При этом заболевании первично изменяется способность инсулина комплексироваться с рецепторами, расположенными на мембранах клетки. Более того, установлено, что патология рецепторов неоднозначна. Выделено два типа: тип А, когда количество рецепторов к инсулину уменьшено первично (вследствие их дефекта), а не вторично в результате гиперинсулинемии, и тип В, характеризующийся снижением аффинности рецепторов к инсулину. В периоды резко выраженной резистентности к инсулину у этих больных обнаруживались антитела к рецепторам инсулина. Эти антитела являются иммуноглобулинами, которые специфически связывают отдельные детерминанты пептидной молекулы рецептора инсулина.

Глюкагон. Изучение глюкагона при диабете показало, что ИЗД протекает с явлениями гиперглюкагонемии. Секреция глюкагона усиливается при кетоацидозе. У лиц, страдающих диабетом, введение глюкозы не ингибирует секрецию глюкагона, а введение белков или аминокислот усиливает ее. Глюкагон, как известно, усиливает распад гликогена и повышает содержание глюкозы в крови. Таким образом, в отношении углеводного обмена глюкагон и инсулин являются антагонистами. На основании этих данных предложена бигормональная теория диабета, согласно которой развитие диабета обусловлено снижением секреции инсулина и повышением секреции глюкагона. Роль глюкагона в развитии гипергликемии несомненна, однако гиперглюкагонемия является вторичной и возникает в ответ на недостаточную утилизацию глюкозы тканями.

Другие гормоны. СТГ, АКТГ, глюкокортикоиды, катехоламины, тироидные гормоны, соматостатин оказывают диабетогенное действие. При длительном применении перечисленных

гормонов или повышении их секреции в организме нарушенной толерантность к глюкозе вплоть до развития диабета.

Различные стрессовые ситуации (инфекция, травма, операция и т. п.) могут быть причиной нарушенной толерантности к глюкозе, и это влияние осуществляется через повышение секреции гормонов. Глюкокортикоиды и СТГ стимулируют глюконеогенез в печени и снижают тканевое использование глюкозы. Глюкагон и катехоламины стимулируют глюкогенолиз и также снижают поглощение глюкозы тканями; кроме того, адреналин и норадреналин угнетают секрецию инсулина. Эстрогены вызывают резистентность к инсулину, а хорионический соматотропин, подобно СТГ, увеличивает глюконеогенез и снижает поглощение глюкозы тканями. Последние два гормона, по-видимому, ответственны за нарушение толерантности к глюкозе и развитие диабета при беременности.

Суммарным результатом повышенной секреции указанных гормонов является гипергликемия, которая при наличии генетической недостаточности функции инсулярного аппарата приводит к нарушению углеводного обмена.

В заключение следует отметить, что в последние годы показана гетерогенность причин, способствующих развитию диабета. Для этого в большинстве случаев требуется, по-видимому, наличие не одного, а нескольких факторов, и заболевание является результатом их взаимодействия.

Генетическая предрасположенность к диабету может быть реализована лишь при наличии дополнительных внешних и внутренних факторов, ведущих к нарушению углеводного обмена. Все известные в настоящее время факторы, возможно, являющиеся причинами развития диабета, приведены ниже (по С. Фажансу, 1979, с изменениями и дополнениями).

А. Наследственно обусловленное нарушение **функции β-клеток**

1. Снижение секреции инсулина в ответ на глюкозу и аминокислоты:
   а) снижение количества рецепторов в β-клетках к глюкозе (глюкорецепторов) и к аминокислотам (аминорецепторов);
   б) снижение аффинности этих рецепторов к глюкозе и аминокислотам;
   в) нарушение трансмембранного и цитоплазматического транспорта кальция;
   г) нарушение обмена других катионов;
   д) нарушение функции микротубулярно-микрофиламентозной системы;
   е) нарушение образования цАМФ;
   ж) нарушение синтеза кальмодулина.
2. Снижение биосинтеза инсулина, связанное с полиморфизмом 11-й хромосомы.
3. Нарушение активности ферментов, осуществляющих конверсию проинсулина в инсулин.
4. Синтез биологически неактивного инсулина вследствие мутации генов, отвечающих за синтез А- и В-цепей.
5. Нарушение высвобождения инсулина (замедленный, ускоренный или инверсивный ответ) в ответ на эндогенные медиаторы (желудочный ингибиторный полипептид, холецистокинин, глюкозозависимый инсулинотропный пептид, энкефалин и др.).
6. Снижение скорости репликации β-клеток.

7. Повышенная чувствительность β-клеток к вирусповреждающему действию и другим влияниям факторов внешней среды.

Б. Факторы внешней среды, изменяющие структуру и функцию β-клеток

1. Факторы, действие которых сочетается с носительством определенных антигенов системы HLA:
   а) вирусная инфекция;
   б) аутоиммунные механизмы (нарушения 2-й и 14-й хромосом);
2. Нарушение режима питания (ожирение).
3. Беременность.
4. Нарушение функции ЦНС (снижение секреции гипоталамических пептидов, стимулирующих регенерацию β-клеток и др.) и повышение α- и β-адренергической стимуляции.

В. Нарушение действия инсулина

1. Снижение чувствительности к эндогенному инсулину:
   а) снижение количества рецепторов к инсулину, связанное с полиморфизмом 19-й хромосомы;
   б) снижение аффинности рецепторов к инсулину;
   в) образование антител к инсулину (нарушения 2-й и 14-й хромосом);
   г) образование антител к рецепторам инсулина (нарушения 2-й и 14-й хромосом);
   д) снижение активности ферментов (или других полипептидов), участвующих в механизме взаимодействия инсулина с рецептором;
   е) снижение активности ферментов и других факторов, осуществляющих пострецепторные механизмы действия инсулина.

Г. Нарушение секреции других гормонов

1. Нарушение секреции глюкагона (первичное или вторичное по отношению к недостаточной секреции инсулина).
2. Нарушение секреции соматостатина.
3. Нарушение секреции желудочно-кишечных гормонов (гастрин, секретин, холецистокинин и др.).
4. Нарушение секреции гормонов, оказывающих диабетогенное действие (СТГ, АКТГ, катехоламины, тироидные гормоны, глюкокортикоиды).

Д. Нарушение структуры и функции основной мембраны

1. Первичное, генетически обусловленное нарушение.
2. Вторичное, в связи с недостаточностью секреции инсулина.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Гликемия. Нормальное содержание глюкозы в крови натощак при определении глюкозооксидазным или ортотолуидиновым методом составляет 3,3—5,5 ммоль/л (60—100 мг/100 мл), а при определении методом Хагедорна—Йенсена — 3,89—6,66 ммоль/л (70—120 мг/100 мл). Повторное содержание глюкозы в плазме, полученной натощак из капиллярной крови, $\geqslant 7{,}0$ ммоль/л (120 мг/100 мл) является признаком сахарного диабета, и в этом случае нет необходимости проводить глюкозотолерантный тест.

При повышении уровня глюкозы в крови более 8,88 ммоль/л (160 мг/100 мл) появляется глюкозурия, которая вместе с гипергликемией служит объективным критерием заболевания. В редких случаях глюкозурия возможна при нормальной концентрации глюкозы в крови вследствие снижения порога проходимости почек для сахара (почечный диабет), и, наоборот, при сахарном

диабете, осложненном гломерулосклерозом (или недостаточностью почек другой этиологии), при высокой гипергликемии выявляется минимальная глюкозурия или она отсутствует.

В том случае, если отсутствуют клинические симптомы диабета, а уровень глюкозы в крови ниже указанных цифр, для выявления диабета проводится глюкозотолерантный тест (ГТТ) с однократным приемом 50 г глюкозы.

Комитет экспертов ВОЗ (1980) рекомендует проводить нагрузку глюкозой в количестве 75 г (у детей — 1,75 г на 1 кг идеальной массы организма, но не более 75 г) с последующим взятием крови в течение 2 ч.

Как указывают В. Г. Баранов и Л. Ш. Оркодашвили (1977), целесообразно назначать глюкозу в количестве 50 г на 1 $м^2$ поверхности тела. Дозу рассчитывают по таблицам Дюбуа для определения основного обмена. Количество глюкозы при таком способе расчета составляет 50—100 г.

По данным В. Г. Баранова и соавт. (1977), диабетический характер ГТТ устанавливается на основании следующих критериев: натощак 6,11 ммоль/л (110 мг/100 мл), через 1 ч 9,99 ммоль/л (180 мг/100 мл), через 2 ч 7,22 ммоль/л (130 мг/100 мл), а по методу Хагедорна—Йенсена эти показатели будут выше на 1,38 ммоль/л (20 мг/100 мл).

Если ГТТ не позволяет с достоверностью установить нарушенную толерантность к глюкозе, рекомендуется проводить кортизон- и преднизолон-глюкозную пробу. Они проводятся так же, как и ГТТ, но за $8^1/_2$ и 2 ч до него обследуемый принимает 50 мг кортизона или 10 мг преднизолона. По мнению В. Г. Баранова и соавт. (1977), результаты таких проб следует считать «диабетическими», если содержание сахара в крови через 1 ч после нагрузки глюкозой составляет 11,1 ммоль/л (200 мг/100 мл), а через 2 ч — 8,33 ммоль/л (150 мг/100 мл).

Для диагностики кетоацидоза необходимо определять содержание кетоновых тел в крови или моче. В повседневной клинической практике обычно используют качественные пробы, позволяющие обнаружить в моче большее, чем в норме, количество кетоновых тел (здоровый человек выделяет за сутки не более 20—50 мг кетоновых тел). В настоящее время существуют экспресс-методы, позволяющие с помощью специальных диагностических бумажек быстро определить уровень гликемии (декстронол, декстростикс), наличие глюкозурии (глюкотест, лобстикс и др.), повышенное выделение с мочой кетоновых тел (кетостикс).

Определение уровня инсулина и С-пептида в сыворотке крови в период ГТТ дает дополнительную информацию о состоянии инсулярного аппарата, которая может иметь прогностическое значение.

Гликозилированный гемоглобин — Hb A_{1c}. В последние годы установлено, что в гемолизатах крови человека наряду с основной фракцией гемоглобина (HbA_0) содержатся незначительные количества других фракций, названных минорны-

ми фракциями гемоглобина (Hb A_{1a1}, A_{1a2}, A_{1b} т A_{1c}). В Hb A_{1c} молекула глюкозы конденсируется с валином N-концевой аминогруппы β-цепи гемоглобина А. Этот неферментативный процесс происходит медленно в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней). Установлено, что гликозилирование осуществляется через стадию образования альдимина («шифф-основы» между альдегидом углеводов и аминогруппой) — сравнительно нестойкого соединения, переходящего в относительно стойкое соединение кетоамин.

Гемоглобин A_{1c} составляет 4—6 % от общего гемоглобина крови практически здоровых лиц, тогда как у больных, страдающих диабетом, уровень HbA_{1c} повышен в 2—3 раза. У больных с первично диагностированным диабетом содержание Hb A_{1c} было $11,4 \pm 2,5$ % (в контрольной группе $4,3 \pm 0,7$ %), а после назначения этим больным соответствующей диеты и инсулинотерапии — $5,8 \pm 1,2$ %. Таким образом, гликозилированный гемоглобин имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы в крови, и этот критерий используется как для скрининга населения при выявлении нарушения углеводного обмена, так и для контроля лечения больных диабетом.

Определение толщины базальной мембраны капилляров. Сиперстейн и др. в 1968 г. сообщили о морфометрическом электронно-микроскопическом методе определения толщины базальной мембраны капилляров четырехглавой мышцы бедра. Показано, что у 92—98 % больных диабетом имеется утолщение базальной мембраны, в то время как в контрольной группе подобное утолщение мембраны выявлено лишь у 2—8 % обследованных. Однако в последние годы установлено, что утолщение базальной мембраны выявляется лишь у 40—60 % больных диабетом, и определение толщины мембраны является ценным диагностическим методом для выявления микроангиопатии.

У больных диабетом обнаружена пониженная способность эритроцитов к деформации в результате увеличения количества HbA_{1c} и повышения вязкости эритроцита. Высказано предположение, что связанное с этим затруднение кровообращения в капиллярах и изменение давления в них стимулируют утолщение базальной мембраны.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диагностика явного (манифестного) диабета, как правило, не вызывает затруднений. Больные предъявляют характерные жалобы на сухость во рту, полифагию, чрезмерную жажду (полидипсия), полиурию, похудание (при ИЗД), сонливость, слабость, наклонность к инфекции (фурункулез, альвеолярная пиорея); у некоторых женщин отмечается зуд кожи в области наружных гениталий, у мужчин — баланит. При обследовании выявляются гипергликемия и глюкозурия, которая служит причиной полиурии.

Гипергликемия обусловлена снижением утилизации глюкозы

вследствие недостатка секреции инсулина или уменьшения количества рецепторов и их аффинности к инсулину.

Гипергликемия в свою очередь приводит к глюкозурии. Известно, что полная реабсорбция глюкозы в канальцах почек происходит при уровне глюкозы в крови, не превышающем 8,88 ммоль/л (160 мг/100 мл). Превышение этой концентрации становится причиной выделения глюкозы с мочой.

Полиурия, которая в некоторых случаях достигает 8—9 л в сутки (но чаще не превышает 3—4 л), является следствием осмотического диуреза, который обусловлен высокой концентрацией глюкозы в моче.

Сухость во рту, сильная жажда связаны, с одной стороны, с обезвоживанием организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а с другой — с повышением концентрации в крови глюкозы, мочевины, натрия. При диабете наблюдается угнетение функции слюнных желез.

Снижение массы тела при декомпенсированном диабете I типа наблюдается вследствие избыточного выведения глюкозы с мочой; при этом экскретируется глюкоза, не только поступившая с пищей, но и образованная в результате повышенного глюконеогенеза из жиров и белков.

Наряду с гипергликемией при сахарном диабете выявляются и другие обменные нарушения: гиперлипемия, гиперлактацидемия, гиперкетонемия, гипергликемия, развивающиеся вследствие снижения утилизации глюкозы при абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности. Гиперлипемия обусловлена повышенным липолизом под влиянием контринсулярных гормонов (СТГ) и проявляется увеличением содержания холестерина, фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), триглицеридов и липопротеидов. Гиперлактацидемия связана с избыточным поступлением лактата из скелетных мышц, почек, легких, что приводит к изменению отношения пируват/лактат. Печень при диабете не в состоянии утилизировать, т. е. превратить в гликоген, такое количество лактата, что и приводит к повышению его уровня в крови. Повышенный липолиз и увеличенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, приводят к увеличению образования кетоновых тел и гиперкетонемии. Образующийся в процессе окисления жирных кислот ацетил-КоА при недостатке инсулина меньше окисляется в лимоннокислом цикле и превращается в ацетоацетил-КоА, а затем в бета-оксимасляную кислоту и ацетон, создавая состояние, называемое диабетическим кетоацидозом.

Нарушение толерантности глюкозы при отсутствии клинических признаков заболевания может не обнаруживаться в течение ряда лет. Клинические симптомы ИЗД развиваются, как правило, остро, чаще у лиц молодого возраста. Во многих случаях выявляется сезонность заболевания (после вспышек сезонных вирусных инфекций). У большинства больных ИЗД развивается вслед за «вторым скачком» роста (пубертатный период), во время

которого могут наблюдаться гипогликемии. Нередко лица, страдающие диабетом этого типа, поступают в прекоматозном или коматозном состоянии в больницу, где у них впервые диагностируется заболевание. В этой связи у всех больных, поступающих в стационар в состоянии комы, должно определяться содержание сахара в крови и моче.

У больных ИНЗД заболевание, как правило, развивается медленно, в течение нескольких недель или месяцев, а нередко впервые диагностируется во время профилактических осмотров или при обращении к врачу по поводу кожного зуда, фурункулеза и других заболеваний. Некоторые больные отмечают, что капли мочи на белье и обуви оставляют при высыхании белые пятна.

Иногда диабет диагностируется при первичном обращении больного к врачу уже по поводу осложнений этого заболевания: нарушение зрения, катаракта, периферические сосудистые заболевания (ангиопатии), нейропатии, нарушение функции почек, импотенция.

По тяжести течения явный диабет делится на легкий, средней тяжести и тяжелый.

К диабету легкой степени (I степень) относят случаи сахарного диабета, при котором компенсация диабета (нормогликемия и аглюкозурия) достигается только диетой. Как правило, это сахарный диабет II типа.

Диабет средней тяжести (II степень) характеризуется возможностью достижения компенсации углеводного обмена инсулинотерапией или применением пероральных сахарснижающих средств.

Тяжелым течение диабета (III степень) считается при наличии выраженных поздних осложнений: микроангиопатия (пролиферативная ретинопатия, нефропатия II и III стадий), невропатия. Сюда же относятся случаи лабильного течения диабета.

Состояние углеводного обмена при сахарном диабете характеризуется компенсацией, субкомпенсацией и декомпенсацией. Компенсация — это такое течение диабета, при котором под влиянием лечения достигнуты нормогликемия и аглюкозурия.

Субкомпенсация — течение диабета, сопровождающееся умеренной гипергликемией (содержание глюкозы в сыворотке крови не более 13,9 ммоль/л, или 250 мг на 100 мл), глюкозурией, не превышающей 50 г в сутки, и отсутствием ацетонурии.

Декомпенсация — течение диабета, при котором количество глюкозы в сыворотке крови превышает 13,9 ммоль/л (более 250 мг на 100 мл), а в моче — более 50 г в сутки при наличии различной степени ацетонурии (кетоза).

У некоторых больных диабет характеризуется инсулинрезистентностью, т.е. таким состоянием, когда нормальное количество гормона вызывает субнормальный гормональный эффект.

В норме поджелудочная железа вырабатывает 30—45 ЕД инсулина, и для компенсации углеводного обмена после панкреатэктомии требуется именно такое количество инсулина. Однако у не-

которых больных диабетом для нормализации углеводного [illegible] требуются гораздо бо́льшие дозы инсулина. Некоторые [illegible] под инсулинрезистентностью понимают состояния, [illegible] введения 100 ЕД инсулина в сутки при отсутствии кето[illegible]. По мнению В. Г. Баранова и соавт. (1977), к инсулинрези[illegible]тным следует относить случаи сахарного диабета, при [illegible] для компенсации углеводного обмена требуется 200 ЕД и [illegible] инсулина в сутки.

Причины инсулинрезистентности различны. Ее развитие может быть связано с нарушением образования инсулина (секреция инсулина с нарушенной молекулярной структурой или нарушение процессов конверсии проинсулина в инсулин), наличием антагонистов инсулина (повышение секреции СТГ, кортизола, глюкагона, катехоламинов, антитела к инсулину, антитела к рецепторам инсулина) или изменением чувствительности периферических тканей (уменьшение количества рецепторов или изменение их аффиности к инсулину, пострецепторные дефекты).

Причиной инсулинрезистентности может быть повышение скорости разрушения инсулина, например инсулинрезистентность при беременности, развивающаяся вследствие повышенной инактивации инсулина плацентой. С другой стороны, инсулинрезистентность при ИЗД может быть связана с развитием антител к инсулину или к его компонентам, содержащимся в коммерческих препаратах инсулина. Инсулинрезистентность необходимо отличать от псевдоинсулинрезистентности, которая наблюдается при неправильном питании больных диабетом, когда вследствие увеличения в диете углеводов и для компенсации углеводного обмена приходится повышать дозы инсулина.

Необходимо отметить, что у части больных (по данным В. Г. Баранова, до 10 %) наблюдается лабильное течение диабета. Характерными особенностями его являются полное отсутствие инсулиногенных резервов, склонность к кетозу и развитие гипогликемии при незначительной передозировке инсулина. Чаще этот тип диабета встречается у больных в возрасте 20 лет, но описаны многочисленные наблюдения и у лиц старшего возраста. Антитела к инсулину при этом типе диабета, как правило, определяются в более низких концентрациях, чем у больных, у которых течение диабета стабильное.

Некоторые ученые развитие лабильного диабета связывают с повышенной секрецией СТГ и глюкагона или с повышением чувствительности периферических тканей к эндогенному СТГ. По мнению Сомоджи, развитие лабильного диабета связано с передозировкой инсулина, которая является причиной гипогликемии (часто недиагностируемой). Она вызывает «рикошетную» гипергликемию, в развитии которой участвуют контринсулярные гормоны (катехоламины, глюкагон, СТГ). Часто у этих больных субклиническая гипогликемия наступает ночью во сне, а развивающаяся вслед за этим гипергликемия, которая выявляется у больных натощак в утренние часы, расценивается как следствие не-

достаточной компенсации нарушенного углеводного обмена и становится показанием к увеличению количества экзогенного инсулина. Однако это мероприятие не только не стабилизирует, а, наоборот, ухудшает течение диабета.

Причинами «лабильного» диабета могут быть нестабильная физическая нагрузка и ограничение физической активности. Больные с таким течением диабета нуждаются в повышенном внимании, так как частая смена уровня сахара крови (от гипо- до гипергликемии) вызывает глубокие нарушения углеводного обмена и ускоряет развитие осложнений диабета (макро- и микроангиопатии, невропатии и др.).

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при диабете являются одной из главных причин смерти при этом заболевании. Изменения сосудов, которые выявляются при развитии диабета в возрасте 20 лет и моложе, носят название диабетических микроангиопатий и характеризуются изменениями венул, артериол и капилляров, в частности сосудов сетчатки (пролиферативный ретинит) и почек (диабетическая нефропатия).

Наблюдаются три формы поражения крупных артериальных сосудов у больных диабетом: а) атеросклероз; б) кальцифицирующий склероз Менкеберга; в) диффузный фиброз интимы (неатероматозное эндотелиально-пролиферативное поражение сосудистой стенки). Наибольшее значение из них имеет атеросклероз, поражающий аорту, коронарные, мозговые, почечные артерии и артерии верхних и нижних конечностей. Клинически и морфологически эти изменения ничем не отличаются от атеросклеротического поражения сосудов у лиц, не больных диабетом, однако атеросклероз при этом заболевании развивается в более молодом возрасте.

Диабетическая макроангиопатия характеризуется образованием на интиме артерий крупного и среднего калибра атеросклеротических бляшек, которые могут кальцифицироваться и изъязвляться, способствуя локальному тромбообразованию, окклюзии просвета сосуда с развитием инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения. Причиной смерти почти 50% больных диабетом является инфаркт миокарда. Характерной его особенностью является более частое развитие атипических клинических форм: безболевой или малоболезненной (гастралгической) и синкопальной. Прогноз инфаркта миокарда у больных диабетом менее благоприятный, чем при отсутствии этого заболевания.

Большую терапевтическую проблему представляет часто наблюдающееся сочетание инфаркта миокарда и кетоацидоза, причем каждое из этих патологических состояний в одинаковой мере может быть и причиной, и следствием другого: инфаркт миокарда может привести к развитию кетоацидоза, а последний — способствовать возникновению инфаркта миокарда. Если у больных, не страдающих диабетом атеросклероз поражает только крупные сосуды (аорта, подвздошные артерии), то при диабете — и более

мелкие артерии (подколенная, большеберцовая, тыльная артерии стопы). Диагностировать ранние стадии поражения этих сосудов помогают кожная термометрия симметричных участков конечностей, капилляроскопия, артериальная осциллография, прямая и объемная сфигмография, реовазография.

Нарушение кровообращения в пораженных сосудах нижних конечностей ведет к трофическим изменениям кожи голени и стопы и гангрене, локализующейся в первую очередь в области I пальца. Характерно для диабета развитие сухой гангрены с незначительно выраженным болевым синдромом или отсутствие его.

Повреждение мелких сосудов при диабете — микроангиопатия — характеризуется утолщением базальной мембраны, пролиферацией эндотелия и отложением избыточного количества PAS-положительных веществ. Базальная мембрана в настоящее время рассматривается как внеклеточный матрикс, состоящий из гликопротеинов и протеогликанов; бóльшая часть этого матрикса представлена коллагеном IV типа и ламинином, который является неколлагеновым гликопротеином с мол. м. около 900 000. Иммунологическими методами in vitro показано, что как ламинин, так и коллаген IV типа образуются различными клетками, причем образование этих белков модулируется гормоном роста.

Наряду с указанными выше изменениями (утолщение базальной мембраны и др.) в капиллярах мышц выявляются дегенеративные изменения в эндотелиальных клетках и перицитах, идентичные тем, которые встречаются в сосудах сетчатки и капиллярах клубочка почек, где наряду с утолщением базальной мембраны капилляров происходит образование в их мезангии узелков, содержащих вещество базальной мембраны.

Аналогичные изменения встречаются в капиллярах других тканей органов (сердце, нервы, кожа, ЦНС и др.). Диабетическая микроангиопатия становится причиной развития прежде всего ретинопатии, нейропатии, нефропатии. Утолщение базальной мембраны сосудов не зависит от возраста, в котором развился диабет, степени его тяжести, остаточной способности β-клеток к секреции инсулина, частоты кетоацидотической комы, характера проводимой сахароснижающей терапии.

Механизм развития микроангиопатий пока полностью неизвестен. Считается, что утолщение базальной мембраны сосудов микроциркуляторного русла может быть следствием: а) нарушения обмена полисахаридов (гликогена) или комплекса полисахаридов (мукополисахаридов) в базальной мембране капилляров и соединительной ткани сосудистой стенки; б) снижения способности эритроцитов к деформации в период прохождения по капилляру, что приводит к повышению давления в них; в) отложения в базальной мембране иммунных комплексов; г) повышения проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы или других макромолекул; д) увеличения количества гликозилированных белков в сосудистой стенке; е) ухудшения кровотока, ведущего к гипоксии и ухудшению питания эндотелия.

Таким образом, патогенез развития диабетической микроангиопатии сложен и еще окончательно не установлен. Предполагается, однако, что наряду с перечисленными факторами, которые связаны с нарушением обмена углеводов и других сопряженных с ним видов обмена, в патогенезе микроангиопатий принимают участие наследственные факторы. Эти факторы пока не идентифицированы, однако их значение в развитии микроангиопатий несомненно.

Сосудистые поражения наблюдаются при всех формах сахарного диабета. Исключение составляет диабет при гемохроматозе, при котором отсутствие ангиопатии объясняется либо поздним развитием нарушений углеводного обмена, вследствие чего ангиопатия не успевает развиться, либо первичным поражением печени, изменяющим определенным образом неблагоприятное влияние сахарного диабета на сосуды (известно, что постоянно наблюдающееся при диабете повышение уровня β-липопротеинов при гемохроматозе отсутствует).

Особенность поражения сосудистой системы при диабете заключается также в том, что у молодых людей, даже с длительно существующим диабетом, ангиопатии могут ограничиваться только поражением капилляров и артериол, в то время как у больных более старшего возраста микроангиопатии обычно сочетаются с атеросклерозом. Диабетическая микроангиопатия представляет собой диффузный генерализованный патологический процесс, поражающий всю микрососудистую систему организма. Однако микрососуды двух органов поражаются особенно часто и глубоко — это сосуды почек и сетчатки глаз.

Диабетическая ретинопатия. Гистологически поражение сосудов сетчатки включает все признаки, общие для диабетической микроангиопатии любой локализации: изменение структуры и утолщение базальной мембраны вследствие накопления мукополисахаридного материала, пролиферацию эндотелиальных клеток, явления дегенерации перицитов. Но эти изменения сопровождаются и другими специфическими изменениями, зависящими, вероятно, от местных условий микроциркуляции.

Самым характерным офтальмоскопическим проявлением диабетической ретинопатии служат микроаневризмы — цилиндрические расширения, расположенные проксимально в венозных посткапиллярах сетчатки. Микроаневризмы могут наблюдаться и при гипертонической болезни или после тромбоэмболии сосудов сетчатой оболочки, но они в таких случаях располагаются, как правило, на периферии сетчатки, поражают прекапилляры, бывают более массивными и регрессируют, чего не наблюдается при сахарном диабете.

Широкое признание получила классификация изменений глазного дна при диабете, предложенная М. Л. Красновым и М. Г. Марголисом (1966). Различают три стадии ретинопатий: I — диабетическая ангиопатия сетчатки (изменения только в сосудах — расширение вен, их извитость и микроаневризмы); II — диабетиче-

ская ретинопатия, подразделяющаяся на простую диабетическую ретинопатию, диабетосклеротическую ретинопатию, диабетогипертоническую ретинопатию и диабетопочечную ретинопатию; III — пролиферирующая диабетическая ретинопатия, подразделяющаяся на пролиферирующую диабетосклеротическую ретинопатию, пролиферирующую диабетогипертоническую ретинопатию и пролиферирующую диабетопочечную ретинопатию.

При II стадии ретинопатии, помимо перечисленных изменений, обнаруживают кровоизлияния и очаги помутнения сетчатки вокруг диска зрительного нерва, желтого пятна и между верхней и нижней височными артериями. При III стадии уже наблюдаются новообразование сосудов и пролиферативные изменения в ткани сетчатки.

Необходимо отметить, что Л. А. Кацнельсон (1979) предлагает подразделять диабетическую ретинопатию: 1) на препролиферативную форму, в том числе: а) васкулярную, б) экссудативную с отеком макулы и в) геморрагическую фазу; 2) на пролиферативную форму: а) с неоваскуляризацией, б) с глиозом и в) с рубцеванием и ретракцией стекловидного тела.

Диабетическая нефропатия. Основу патоморфологических изменений при диабетической нефропатии составляют, как и в других сосудистых бассейнах, клеточная пролиферация эндотелия и утолщение базальной мембраны.

С морфологической точки зрения различают два основных вида поражений почечных клубочков при диабете — узелковый и диффузный. Чаще наблюдается диффузное поражение с более или менее равномерным по всей почке утолщением базальной мембраны, при котором диффузный гломерулосклероз (интракапиллярный) прогрессирует довольно медленно и редко (и довольно поздно) приводит к почечной недостаточности. Вторая форма, узелковая, наблюдается, как правило, уже с самого начала заболевания диабетом (чаще инсулинзависимого типа) и быстро прогрессирует с развитием диабетических гломерулокапиллярных микроаневризм, расположенных на периферии или в центре клубочка, суживающих или полностью закупоривающих просвет капилляров.

Микроаневризмы организуются в узелки Киммельстила — Уилсона, которые описаны как гиалиновые узелки, содержащие значительное количество ядер мезангиальных клеток и гиалиновый матрикс. Узелковые поражения встречаются приблизительно у 25 % больных диабетом, при этом, как правило, одновременно наблюдаются явления диффузного диабетического гломерулосклероза.

Исследования показывают, что через 4—5 лет после манифестации диабета в почках обнаруживаются явления диффузного диабетического гломерулосклероза, а через 15—20 лет от начала болезни эти изменения имеются практически у всех больных диабетом.

Независимо от характера поражения — диффузное или узелковое — наравне с изменением клубочковых капилляров наблюдаются поражения артериол с утолщением интимы вследствие

накопления в ней PAS-положительного субстрата. Поражения касаются как приносящего, так и выносящего сосудов, что особенно характерно для диабета.

Клинические проявления диабетической нефропатии находятся в большой зависимости от типа диабета. При ИЗД первым симптомом является протеинурия, которая вначале редко превышает 1 г/л и не сопровождается изменениями мочевого осадка, отеками и артериальной гипертензией. Но почти всегда уже в этой стадии наблюдаются явления ретинопатии. В дальнейшем появляются другие симптомы, которые постоянно нарастают: протеинурия доходит до 10 г/л, появляются отеки и артериальная гипертензия. Часто при этом наблюдаются признаки нейропатии (нарушение чувствительности, боли, снижение рефлексов). Все эти клинические явления сопровождаются увеличением общего количества липидов, особенно холестерина и фосфолипидов, в то время как уровень общего белка снижен (нефротический синдром). Постепенно развиваются нарушения концентрационной и выделительной функций почек.

В стадии хронической почечной недостаточности могут значительно снижаться гликемия, глюкозурия и потребность в инсулине вследствие уменьшения скорости деградации инсулина и его экскреции с мочой.

При ИНЗД чаще всего диабетическая нефропатия на протяжении многих лет проявляется небольшой или умеренно выраженной протеинурией.

Кроме специфических изменений в почках, при сахарном диабете часто наблюдаются их воспалительные заболевания. В моче таких больных определяется бактериурия, которая протекает бессимптомно или с клинической картиной пиелонефрита. Нередко присоединяется цистит. Этому способствует не только наличие глюкозурии (среда для размножения микробов), но и автономная нейропатия, приводящая к синдрому неполного освобождения мочевого пузыря.

Инфекция почек может вести к образованию абсцесса или карбункула почки, который может протекать с клинической картиной холецистита, аппендицита, панкреатита и т. д. Септический характер температурной кривой и относительная резистентность к антибиотикотерапии, несмотря на отсутствие типичного болевого синдрома (автономная невропатия), являются индикаторами возможного абсцесса или карбункула почки. Ультразвуковое исследование в части случаев помогает установить правильный диагноз, а оперативное лечение спасает жизнь больным.

Диабетическая невропатия. У большинства больных диабетом имеются симптомы нарушения функции нервной системы. В большей степени это относится к периферической нервной системе, поражение которой носит название диабетической периферической невропатии. Симметричная полиневропатия наблюдается у 25 - 70 % больных диабетом. Однако при использовании современных электрофизиологических методов нарушение

функции периферических нервов выявляется почти у 100 % больных.

Частота поражений нервной системы при сахарном диабете зависит от длительности заболевания и возраста больных. Чаще всего эти поражения появляются у лиц старше 50 лет, при более или менее продолжительном течении диабета. Однако в некоторых случаях те или иные проявления диабетической невропатии (нарушение глубокой и поверхностной чувствительности, снижение рефлексов, двигательные расстройства) развиваются спустя несколько месяцев после диагностирования диабета или одновременно с ним. Патогенез диабетической невропатии сложен и в настоящее время имеется несколько теорий, объясняющих ее происхождение.

Согласно сосудистой теории, развитие нейропатии связано с первичным поражением сосудов, питающих нерв. При этом выявляется гиперплазия эндотелия капилляров, перицитов, базальной мембраны.

Нарушение обмена веществ, в частности липидов, ведет к изменению синтеза миелина и нарушению функции леммоцитов (шванновских клеток). При диабете усиливается внутриклеточный полиольный путь обмена глюкозы. Под влиянием альдозоредуктазы нефосфорилированная глюкоза конвертируется в сорбитол, который под влиянием сорбитолдегидрогеназы превращается во фруктозу. Указанные ферменты локализуются в цитоплазме и имеются в ряде тканей, включая периферические нервы. Активность полиольного пути регулируется внутриклеточной концентрацией глюкозы и не требует присутствия инсулина.

Установлено, что при экспериментальном диабете содержание глюкозы, сорбитола и фруктозы в периферическом нерве повышено, после инсулинотерапии быстро снижается. Продукты полиольного пути обмена глюкозы накапливаются в леммоцитах, и вследствие осмотического эффекта развивается их отек, происходят гибель и последующая димиелинизация.

В соответствии с гипотезой нарушения аксона сегментарная потеря миелина является вторичной и зависит от первичного поражения аксона, что и ведет к диабетической невропатии. Количественные электромиографические исследования показывают, что дисфункция аксона предшествует развитию симптомов невропатии и что сегментарная демиелинизация и ремиелинизация оставшихся (выживших) аксонов, вероятно, следуют после дегенерации аксонов. Установлено, что ряд ферментов, необходимых для синтеза и «складирования» нейропередатчиков, а также для поддержания анатомической и функциональной целостности аксона, транспортируется от нейрона по аксону через микротубулярную микроворсинчатую систему и нарушение этой системы может быть причиной дисфункции нерва.

В. М. Прихожан (1981) предложил так называемую единую теорию происхождения невропатии. Основным этиологическим фактором диабетической полиневропатии, согласно этой теории,

является абсолютный или относительный дефицит инсулина, приводящий к первичным или вторичным обменным нарушениям, включая нарушение углеводного, липидного, белкового, водно-электролитного, витаминного и нейромедиаторного обмена. Поражение интраневральных сосудов способствует снижению гемодинамики в этих нервах и нарушению проницаемости капилляров этих сосудов, что усугубляет обменные нарушения и усиливает дефицит энергии, который в свою очередь вызывает многообразные нарушения в периферической нервной системе.

По данным различных исследователей, у больных, страдающих сахарным диабетом, чаще, чем у лиц без диабета, встречается туберкулез легких. Этому способствует, по-видимому, снижение функции иммунной системы, что определяет необходимость при проведении специфической терапии туберкулеза легких применять иммуномодуляторы (левамизол, декарис и др.).

У больных диабетом могут выявляться изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, энтероколит, колит, в развитии которых определенная роль отводится микроангиопатии, невропатии и аутоиммунным процессам. В патологический процесс вовлекается печень — центральный орган промежуточного обмена. Накопление в ней жира сопровождается гепатомегалией. В дальнейшем развиваются явления цирроза печени и нарушение ее функции приводит к снижению уровня гипергликемии, что связано со снижением разрушения инсулина в печени и уменьшением скорости глюконеогенеза. Сравнительно редко встречается синдром Мориака, включающий гепатомегалию, задержку роста. Некоторые авторы отмечают более частое (почти в 2 раза) наличие камней желчного пузыря у больных диабетом.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение диабета является не менее сложной задачей, чем терапия других эндокринных заболеваний или нарушений обмена веществ. Выбор тактики лечения зависит от типа диабета, клинического течения, стадии развития болезни и др. Благодаря правильной терапии диабета мы не только продлеваем жизнь больному, но и задерживаем или предупреждаем развитие осложнений этого заболевания, к которым относятся невропатия, нефропатия и ретинопатия.

Сахарный диабет в определенном смысле — неизлечимое состояние, поэтому успех зависит не только от правильно рекомендованного лечения, но и от тех взаимоотношений, которые установились между врачом и больным, а также от способности больного правильно, критически осмыслить состояние своего здоровья и регулярно выполнять все рекомендации и назначения врача. В этой связи приобретают особое значение вопросы, связанные с обучением больных введению инсулина, самоконтролю за проводимым лечением, соблюдению диеты и расчету необходимой калорийности с помощью счетчиков рационального питания (например, счетчик

Воробьева), а также навыкам определения глюкозурии и гликемии с помощью диагностических полос (глюкотест и лабстикс для глюкозурии, декстронал и декстрастикс для определения гликемии). В этих случаях удается достигать стойкой компенсации диабета, которая является основным условием профилактики микроангиопатий.

Основным принципом лечения сахарного диабета, по В. Г. Баранову (1977), является нормализация нарушения обмена веществ а критериями компенсации нарушений обмена служат аглюкозурия и нормализация уровня сахара в крови в течение суток. Наряду с нормализацией показателей углеводного обмена в этом случае улучшаются показатели жирового, белкового и водно-солевого обмена.

Лечение должно проводится так, чтобы нормогликемия достигалась на протяжении всего дня при отсутствии гипогликемических состояний и без ограничения всего того, что включает понятие «нормальная жизнь» (работа, семья и т. д.).

У больных с лабильным течением диабета при выраженной ишемической болезни сердца и мозга допускается наличие незначительной глюкозурии, не превышающей 5—10 % от сахарной ценности пищи (количество углеводов + 50 % количества белков, содержащихся в суточном рационе больного), а следовательно, и сравнительно невысокой гипергликемии — менее 11,1 ммоль/л (200 мг/100 мл).

При решении вопроса о выборе метода лечения необходимо руководствоваться следующими основными положениями: больным ИЗД необходимы соответствующая диета и инсулинотерапия; больным ИНЗД в сочетании с ожирением рекомендуется диета с ограничением калорийности и меньшим содержанием углеводов, а также терапия бигуанидами, тогда как для больных, страдающих этим же типом сахарного диабета, но при нормальной или слегка пониженной массе тела необходимы соответствующая диета и лечение препаратами сульфонилмочевины. Только небольшая группа больных, у которых невозможно добиться компенсации углеводного обмена пероральными сахароснижающими препаратами, получает инсулинотерапию. Следует отметить, что в случаях, когда монотерапия бигуанидами или производными сульфанилмочевины оказывается недостаточной для компенсации диабета, их можно комбинировать.

Больным, находящимся в состоянии кетоацидоза, пероральные сахароснижающие препараты противопоказаны. При этих состояниях независимо от типа диабета показана инсулинотерапия. Несмотря на то что при ожирении инсулинотерапия противопоказана, в период стресса (операция, травма) или инфекционных заболеваний таких больных на некоторое время необходимо переводить на лечение инсулином.

Среди больных диабетом у 26—30 % имеется ИЗД и у 70—74 % ИНЗД. Из 5 млн больных диабетом в США 1 млн получает лечение только диетой, 3 млн — диетой и пероральными сахаро-

снижающими препаратами и 1—1,5 млн — диетой и инсулином.

Диетотерапия. Независимо от этиологии, давности и характера течения диабета непременным условием эффективного лечения больных является соблюдение ими физиологической диеты, которая предусматривает покрытие всех энергетических затрат в зависимости от характера трудовой деятельности. При этом исходят из того, что на 1 кг идеальной массы тела больного (т. е. массы, которая равна росту больного в сантиметрах за вычетом 100)[1] при легкой физической работе расходуется около 130 кДж[2], при физической и умственной работе средней тяжести — около 200 кДж и при тяжелой работе — до 300 кДж.

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе больного диабетом не отличается от такового для здорового человека, т. е. около 60 % от общей калорийности пищи покрывается за счет углеводов, 24 % — жиров и 16 % — белков.

Больному диабетом необходимо полностью исключить употребление сахара, напитков, содержащих сахар, пива, спиртных напитков, сиропов, соков, сладких вин, пирожного, печенья, бананов, винограда, фиников.

Способ приготовления пищи для больного диабетом обычный: продукты можно употреблять в вареном, жареном или тушеном виде. Наиболее рациональным для больных инсулинзависимым типом диабета является 4-разовое питание с распределением пищи в течение дня следующим образом (в процентах от общей калорийности суточного рациона): на завтрак — 30, на обед — 40, на полдник — 10 и на ужин — 20. Это позволяет избегать больших перепадов содержания глюкозы в крови, а следовательно, создает оптимальные условия для нормализации углеводного и других видов обмена в организме.

Иногда, в зависимости от частоты и времени введения инсулина, возникает необходимость ввести второй завтрак, составляющий около 15 % от суточного рациона, с уменьшением при этом калорийности пищи соответственно на первый завтрак и обед.

Больному ИНЗД, находящемуся на диете, или при диетотерапии в сочетании с приемом сахароснижающих пероральных препаратов можно, как и здоровому человеку, рекомендовать 3-разовое питание, но лучше 4- или 5-кратный прием пищи.

Если при соблюдении составленной таким образом физиологической диеты поддерживаются нормогликемия и аглюкозурия, а также нормальная идеальная масса тела больного, диетотерапия может быть применена как самостоятельный метод. В остальных случаях показано дополнение диетотерапии введением инсулина или приемом пероральных сахароснижающих препаратов примерно за 60—30 мин до еды.

В каждом случае диету составляет обычно лечащий врач вместе

---

[1] Более точно идеальную массу тела больного определяют по специальным таблицам, составленным с учетом пола и конституции.

[2] 1 ккал = 4,3 кДж (килоджоуль).

с больным с учетом возможности включения в рацион максимума непротивопоказанных данному больному продуктов в зависимости от его индивидуального вкуса и привычек, особенностей течения диабета, имеющихся осложнений и сопутствующих заболеваний.

При диабете организм больше, чем обычно, нуждается в витаминах вследствие избыточной экскреции их с мочой, что особенно резко проявляется в весенне-зимний период. Компенсация потребности в витаминах достигается в первую очередь рациональным отбором разрешенных продуктов, содержащих определенные витамины. Особенно широко рекомендуются свежая зелень, овощи, фрукты. Периодически можно принимать витамины в драже. Достаточное включение в пищевой рацион овощей, фруктов и ягод полезно и потому, что они содержат много минеральных солей, обеспечивающих нормальное течение окислительно-восстановительных процессов в организме. Следует, однако, иметь в виду, что в состав некоторых фруктов и ягод (чернослив, клубника и др.) входит много углеводов, поэтому их можно употреблять лишь с учетом суточного количества углеводов в диете. Сахар, варенье, конфеты и другие быстро всасывающиеся углеводы исключаются полностью. Вместо них рекомендуются продукты, содержащие медленно всасывающиеся углеводы: черный хлеб, каши, картофель, а также овощи (капуста, морковь и др.), содержащие клетчатку (волокна), и отруби до 20 г в сутки.

Пищевая промышленность выпускает специальные сорта хлеба, печенья, бисквита, тортов, в которых углеводов содержится значительно меньше, чем обычно. Для удовлетворения вкусовых качеств, а также отчасти в лечебных целях в диету рекомендуется включать ксилит, сорбит, фруктозу.

В диете больного диабетом обычно ограничивают блюда из жирных сортов мяса, рыбы и других продуктов, богатых холестерином (желтки яиц, икра, мозги, печень), особенно в жареном виде. Молоко и молочные продукты должны быть с пониженным содержанием жира. Категорически запрещаются курение и употребление спиртных напитков, оказывающих неблагоприятное влияние на функции всех органов и систем, в первую очередь ЦНС и периферическую нервную систему.

Лечение пероральными сахароснижающими препаратами. Эти препараты обладают способностью снижать содержание сахара крови у больных ИНЗД. Применяемые в настоящее время сахароснижающие препараты делятся на две основные группы: а) производные сульфанилмочевины и б) бигуаниды.

В табл. 4 приведена характеристика наиболее часто применяемых препаратов сульфанилмочевины.

Большое разнообразие сахароснижающих препаратов производных сульфанилмочевины связано с различием радикалов у фенольного кольца. В зависимости от фармакодинамической активности препараты сульфачилмочевины условно делят на препараты первого поколения (толбутамид, карбутамид, цикламид, хлорпропамид), суточные терапевтические дозы кото-

Таблица 4. Характеристика сахароснижающих препаратов из группы производных сульфанилмочевины

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Лечебные дозы	Примечания
Бутамид	D-860, орабет, толбутамид	Таблетки по 0,25 и 0,5 г	1—2 г в сутки	Начало действия через 2 ч; наибольший эффект в первые 5—7 ч; длительность действия до 12 ч
Букарбан	BZ-55, оранил, карбутамид	Таблетки по 0,5 г	1—1,5 г в сутки	Оказывает бактериостатическое действие на кишечную флору
Цикламид	Диаборал, арлигал	Таблетки по 0,25 г	0,5—0,75 г в сутки	
Хлорцикламид	Орадиан	Таблетки по 0,25 г	0,5—1,0 г в сутки	Хлорсодержащий аналог цикламида
Хлорпропамид	Диабинез, продиабен	Таблетки по 0,1 и 0,25 г	0,25—0,5 г, иногда до 0,75 г в сутки	Пик концентрации в крови через 2—4 ч; длительность действия 24—36 ч; выделяется почками в неизмененном виде; обладает антидиуретическим эффектом
Глибенкламид	Манилил, даонил, глибурид, эуглюкан	Таблетки по 0,005 и 0,001 г	0,01—0,015 г (10—15 мг) в сутки	Максимальная концентрация в крови через 4 ч после приема; длительность действия около 12 ч; выводится полностью через 24 ч
Гликлазид	Диамикрон, предиан	Таблетки по 0,08 г	0,16—0,24 г в сутки	Длительность действия менее 12 ч
Глиборнурид	Глютрил	Таблетки 0,0125 г	0,0125—0,1 г в сутки	То же
Глипизид	Минидиаб	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	0,005—0,04 г в сутки	» »
Гликвидон	Глюренорм	Таблетки по 0,03 г	0,03—0,12 г	Длительность действия менее 12 ч. 95 % экскретируется через желудочно-кишечный тракт, 5 % — с мочой

рых составляют несколько граммов, и второго поколения (глибенкламид, глиборнурид, глипизид, гликлазид), проявляющие свой гипогликемический эффект в суточной дозе, не превышающей 50 мг. Препараты второго поколения иногда оказываются эффективными у больных, обнаруживающих определенную резистентность к сульфанилмочевинным препаратам первого поколения, особенно после их более или менее длительного употребления. Некоторые вещества (в частности, хлорпропамид) циркулируют в крови и выделяются с мочой в неизмененном виде, однако большинство из них распадается в печени и уже в виде неактивных или малоактивных по отношению к углеводному обмену соединений выделяется почками.

Механизм действия препаратов сульфанилмочевины сложен, и до настоящего времени некоторые его стороны полностью не выяснены. Доказанным считается, что препараты этой группы являются специфическим стимулятором для ß-клеток инсулярного аппарата и усиливают высвобождение инсулина из поджелудочной железы. Кроме того, препараты сульфанилмочевины восстанавливают физиологическую чувствительность ß-клеток к гликемии и являются как бы своеобразным пусковым фактором,

Бутамид

Букарбан

Цикламид

Хлорцикламид

Хлорпропамид

Глибенкламид (манинил)

Гликлазид (диамикрон, предиан)

после чего секреция инсулина находится уже под влиянием гликемии. Считается, что глибенкламид оказывает синергическое с глюкозой действие на стимуляцию секреции инсулина. В отличие от толбутамида, провоцирующего быстрое и на короткое время высвобождение инсулина, после глибенкламида наблюдается значительно более продолжительная его секреция.

Препараты сульфанилмочевины оказывают также внепанкреатическое действие. Они увеличивают утилизацию глюкозы в печени и мышцах с усилением образования в них гликогена, т. е. уменьшается выход глюкозы из печени и увеличивается эффективность действия эндогенного инсулина. Механизм действия этих препаратов на углеводный обмен объясняется также потенцирова-

нием ими действия как эндогенного, так и экзогенного инсулина путем снижения активности протеолитических ферментов, разрушающих инсулин, торможения связывания инсулина с антителами и уменьшения комплексирования его с белками плазмы или высвобождения из уже связанного состояния, а также улучшения процессов инсулинорецепторного взаимодействия. Именно потенцированием действия инсулина объясняется снижение количества НЭЖК и глицерина в крови при лечении сульфанилмочевинными препаратами.

Показания и противопоказания к лечению сахароснижающими препаратами. Гипогликемический эффект сахароснижающих препаратов проявляется главным образом у больных ИНЗД, и в этой связи применение препаратов сульфанилмочевины показано у больных этой формой диабета с нормальной или избыточной массой тела, а также у больных с нормальной или избыточной массой тела, у которых компенсация углеводного обмена была достигнута дозой инсулина не более 20—30 ЕД в день и никогда не наблюдался кетоацидоз. Учитывая потенцирующее действие препаратов сульфанилмочевины на экзогенный инсулин, они могут быть с успехом применены и при ИЗД, но только в сочетании с инсулином. При этом следует убедиться, что комбинированное лечение оправданно, т. е. приводит к снижению суточной дозы инсулина. Такое комбинированное лечение показано и при инсулинорезистентности.

В некоторых случаях длительное лечение препаратами сульфанилмочевины приводит к снижению чувствительности к ним больных и дальнейшее увеличение дозы не дает никакого эффекта. При этом показана замена одного препарата другим, желательно из другого поколения. Если и после замены препарата терапевтический эффект остается по-прежнему недостаточным, прибегают к комбинированному лечению препаратами сульфанилмочевины и бигуанидами.

Абсолютными противопоказаниями к назначению препаратов сульфанилмочевины являются наличие кетоацидоза, прекоматозное состояние и диабетическая кома. Беременность и лактация, присоединение какого-либо инфекционного заболевания, необходимость оперативного вмешательства, развитие трофических поражений кожи, появление симптомов развивающейся почечной или печеночной недостаточности, а также прогрессирующее похудание больного являются временным или постоянным противопоказанием к дальнейшему продолжению лечения препаратами сульфанилмочевины (даже при хорошей компенсации диабета).

Разовые и суточная дозы подбираются индивидуально при условии ежедневного (а иногда и несколько раз в день) исследования уровня сахара в крови и моче. Сделать вывод о правильности выбора препарата можно уже к концу первой недели; критериями для этого служат нормогликемия и аглюкозурия при хорошей переносимости препарата в допустимой дозировке. Как уже отмечалось, при отсутствии хорошего терапевтического

Таблица 5. **Характеристика бигуанидов**

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Лечебные дозы	Примечания
Фенформин (фенэтилбигуанид)	Диботин	Таблетки по 0,025 г	0,05—0,15 г в сутки	Максимальный эффект через 4—6 ч, длительность действия до 10 ч
Глиформин (метформин)	Глюкофаг, диформин	Таблетки по 0,5 и 0,85 г (500 и 850 мг)	1—2 г в сутки	Время действия короче; должен применяться 2—3 раза в день
Глибутид	Адебит, буформин, силубин	Таблетки по 0,05 г	0,05—0,25 г (не более 0,3 г) в сутки	То же

эффекта не рекомендуется чрезмерно увеличивать разовые и суточную дозу препарата, а лучше заменить его или сочетать с бигуанидами, которые потенцируют сахароснижающий эффект препаратов сульфанилмочевины. Если и их сочетание окажется недостаточно эффективным, следует к применяемой комбинации пероральных препаратов добавить инсулин в дозе, достаточной для достижения компенсации, обычно 16—20 ЕД в сутки.

Учитывая, что продолжительность действия препаратов первого поколения (кроме хлорпропамида) равняется 10—12 ч, их назначают обычно 2 раза в сутки, утром и вечером, или даже 3 раза. Препараты сульфанилмочевины второго поколения также назначают 1—3 раза в сутки в зависимости от величины суточной глюкозурии.

Возможные осложнения: диспепсические расстройства, аллергические реакции, гипогликемия, реже лейкопении, тромбоцитопения, агранулоцитоз, токсический гепатит.

Вторую группу пероральных сахароснижающих препаратов составляют бигуаниды. В настоящее время в клинической практике применяются два препарата, характеристика которых дана в табл. 5. Приводим их химическую структуру.

Различие химического строения названных препаратов мало отражается и на их фармакодинамическом эффекте, обусловливая лишь незначительное отличие в проявлении гипогликемизирующей активности каждого из них. Однако метформин не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизмененном виде, тогда как фенформин только на 50 % экскретируется в неизмененном виде, а остальная часть метаболизируется в печени. Эти препараты не изменяют секрецию инсулина и не дают эффекта в его отсутствие. Бигуаниды увеличивают в присутствии инсулина периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, а также снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и ИНЗД. Бигуаниды оказывают так-

же некоторое анорексическое действие. Не исключено, что бигуаниды оказывают влияние на инсулинорецепторное взаимодействие и этим потенцируют действие инсулина. Местом действия бигуанидов, вероятно, является также митохондриальная мембрана. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, т. е. веществ, являющихся предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза. Ввиду того что при действии бигуанидов количество увеличивающегося лактата превышает образование пирувата, это может являться основой для развития молочнокислого ацидоза (лактат-ацидоз). Наиболее часто лактат-ацидоз встречается при применении фенформина, поэтому последний с 1978 г. не используется в клинической практике.

$C_6H_5-CH_2-CH_2-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH_2$

Фенэтилбигуанид (фенформин)

$C_6H_5-(CH_3)_2-N-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH_2$

N',N'- Диметилбигуанид (метформин)

$C_6H_5-CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH_2 \cdot HCl$

1-Бутилбигуанида гидрохлорид (буформин, глибутид)

Показания и противопоказания к лечению бигуанидами. Лечение бигуанидами дает хороший результат у лиц, страдающих ИНЗД при избыточной массе тела. Эти препараты применяются одни или в сочетании с препаратами сульфанилмочевины и инсулинотерапией. Бигуаниды показаны также больным, у которых успешно продолжающееся до этого лечение препаратами сульфанилмочевины перестало давать терапевтический эффект, а также в случае инсулинорезистентности (в сочетании с инсулином).

Противопоказаниями к применению бигуанидов являются инсулинзависимый диабет, кетоацидоз, почечная недостаточность (с повышением уровня креатинина в плазме крови до 133 мкмоль/л и выше), нарушение функции печени, склонность к злоупотреблению алкоголем, сердечная недостаточность, коллапс, заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, поражения периферических сосудов (гангрена), а также преклонный возраст.

Как и препараты сульфанилмочевины, бигуаниды подлежат отмене в случаях беременности и лактации, присоединения инфекционных заболеваний, предстоящих оперативных вмешательств.

Побочные явления в результате лечения бигуанидами развиваются значительно реже, чем при других методах терапии диа-

бета. Наблюдающиеся иногда слабовыраженные диспепсические явления, неприятные ощущения в эпигастральной области, металлический вкус во рту и др. проходят при снижении разовых доз препаратов; в некоторых случаях рекомендуется принимать их после еды, запивая достаточным количеством воды.

Следует помнить о возможности развития в связи с приемом бигуанидов тяжелого лактатемического ацидоза, требующего немедленного и интенсивного лечения. Чаще всего молочно-кислый ацидоз развивается при больших дозах бигуанидов (фенформин), применяющихся не столько для лечения диабета, сколько для подавления аппетита и снижения массы тела, особенно когда такое лечение сочетается с неоправданно низким употреблением углеводов. Риск развития молочнокислого ацидоза увеличивается у больных с почечной или печеночной недостаточностью, а также при наличии условий для развития гипоксии (сердечно-сосудистые заболевания и заболевания легких), поэтому перечисленные сопутствующие заболевания являются абсолютным противопоказанием к применению бигуанидов.

Инсулинотерапия. В зависимости от характера течения диабета инсулинотерапия показана примерно в 30—35 % случаев. Некоторые больные при хорошо компенсированном другими методами лечении, при определенных обстоятельствах (см. ниже) должны быть временно переведены на инсулинотерапию.

В табл. 6 дана краткая характеристика препаратов инсулина.

Общими показаниями к назначению инсулина больным диабетом являются: 1) ИЗД; 2) кетоацидоз, диабетическая кома; 3) значительное похудание; 4) возникновение интеркуррентных заболеваний; 5) оперативные вмешательства; 6) беременность и лактация; 7) отсутствие эффекта от применения других методов лечения.

Расчет разовых и суточной доз инсулина производит с учетом уровня гликемии и глюкозурии. При прочих равных условиях особую осторожность следует соблюдать при определении доз инсулина в случаях поражения почек, так как низкие цифры глюкозурии при этом не всегда точно отражают истинный уровень гликемии.

Чувствительность больных к экзогенному инсулину различна. Так, 1 ЕД подкожно введенного инсулина способствует усвоению от 2 до 5 г сахара. При сильном исхудании первоначальную суточную дозу инсулина рекомендуется исчислять из расчета наибольшей чувствительности к нему организма и только при недостаточном гипогликемическом эффекте постепенно увеличивать его дозу до достижения аглюкозурии и нормогликемии. Так, при суточной глюкозурии, например, в 100 г рекомендуется вводить в сутки около 20 ЕД инсулина. Рассчитанная таким образом суточная доза в зависимости от ее величины распределяется на два или три введения с тем, чтобы соотношения между ними были примерно 2:3:1—1,5. В дальнейшем разовые и суточная дозы корректируются по результатам повторных в течение дня исследова-

ний сахара в крови и моче. Кровь берут обычно перед каждым введением инсулина и приемом пищи, а мочи собирают по меньшей мере три порции: две дневные (с 8.00 до 14.00 и с 14.00 до 20.00) и одна ночная (с 20.00 до 8.00 следующего дня).

При четырехкратном введении суинсулина суточная доза его должна быть распределена следующим образом: перед завтраком необходимо ввести 35 %, перед обедом — 25 %, перед ужином 30 % и перед сном (в 23.00) — 10 %, т. е. в (соотношении 3,5: 2,5:3:1.

Первоначальные дозы инсулина можно ориентировочно определить по уровню сахара в крови. П. Форшем рекомендует при гликемии свыше 8,33 ммоль/л (150 мг/100 мл) на каждые последующие 0,22 ммоль/л (5 мг/100 мл) вводить 1 ЕД простого инсулина каждые 6—8 ч.

Больным с вновь выявленным ИЗД назначают инсулин в дозе 0,5 ЕД на 1 кг массы тела в сутки; в период ремиссии (так называемого медового месяца) — 0,4 ЕД/кг, а больным с неудовлетворительной компенсацией диабета — до 0,7—0,8 ЕД/кг в сутки.

Ввиду плохого всасывания и частичного разрушения инсулина в месте инъекции не следует вводить за один раз больше 30 ЕД. Обычно простой инсулин вводят подкожно, предварительно хорошо массируя место инъекции для лучшего всасывания. Принимать пищу нужно не позже чем через 30 мин после введения инсулина.

Рекомендуется ежедневно чередовать места введения инсулина.

Препараты инсулина продленного действия. Благодаря медленному всасыванию в месте введения гипогликемический эффект препаратов инсулина продленного действия сохраняется гораздо дольше, чем простого инсулина. Имея pH, близкий к pH тканей организма, большинство пролонгированных инсулинов почти не разрушается в месте введения, сохраняя практически 100 % активность. Высокий pH позволяет также не лимитировать однократную дозу, как при использовании простого инсулина. При переходе с инъекций препаратов инсулина короткого действия (суинсулин) на препараты пролонгированного действия суточная потребность в инсулине покрывается на $^1/_3$—$^1/_4$ суинсулином и на $^2/_3$—$^3/_4$ — препаратами пролонгированного действия (лонг). Суточную дозу инсулина необходимо распределить так, чтобы $^2/_3$ дозы составлял инсулин, действие которого приходится на дневные часы, а $^1/_3$ инсулин, действие которого приходится на ночные часы. Поэтому при переходе с простого инсулина на комбинированное лечение суточная доза пролонгированного инсулина всегда должна быть меньше примерно на $^1/_3$ или $^1/_4$ по отношению к простому инсулину. Высокий pH позволяет также не лимитировать однократную дозу, как это бывает при употреблении простого инсулина.

При выборе того или иного вида инсулина продленного действия руководствуются в основном тремя критериями: а) особенностями потребности в инсулине в зависимости от величины гликемии и глюкозурии; б) быстротой наступления и длительно-

Таблица 6. **Краткая характеристика наиболее часто применяемых препаратов инсулина**

Название препарата	Форма выпуска	Активность в 1 мл	pH	Гипогликемическое действие			Примечания
				начало	максимум	продолжительность	
Суинсулин Моно-суинсулин	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	7,0—7,8	Спустя 15 мин	Между 2 и 3 ч	До 6 ч	Соответствует зарубежному препарату «Actrapid»
Инсулин простой	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	3,0—3,5	Спустя 30 мин	Между 2 и 3 ч	До 8 ч	
Суспензия цинк-инсулина аморфного (ИЦС-А)	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	7,1—7,5	Спустя 1 ч	Между 6 и 10 ч	До 12—16 ч	Соответствует зарубежному препарату «Semilenta»
Семилонг	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	7,1—7,5	Спустя 1—1 1/2 ч	Между 5 и 8 ч	До 11—12 ч	
Инсулин Б	Флаконы по 5 мл	40 ЕД	3,0—4,0	Спустя 1—2 ч	Между 6 и 8 ч	До 10—18 ч	
Протамин-цинк-инсулин (ПЦИ)	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	6,9—7,3	Спустя 6—8 ч	Между 14 и 18 ч	До 24—30 ч	
Суспензия цинк-инсулина (ИЦС)	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	7,1—7,5	Спустя 1 1/2 ч	Между 8 и 10 ч	До 24 ч	Комбинированный препарат, состоящий из ИЦС-А и ИЦС-К в соотношении 3:7, соответствует зарубежному препарату «Lenta»
Лонг	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	7,1—7,5	Спустя 2 ч	Между 8 и 10 ч	До 24 ч	
Суспензия инсулин-протамина (СИП)	Флаконы по 5 мл	40 ЕД	7,0—7,3	Спустя 2 ч	Между 8 и 12 ч	До 30 ч	
Суспензия цинк-инсулина кристаллического (ИЦС-К)	Флаконы по 5 и 10 мл	40 ЕД	7,1—7,5	Спустя 6 ч	Между 14 и 20 ч	До 36 ч	Соответствует зарубежному препарату «Ultralenta»
Ультралонг	Флаконы по 5 и 10 мл	40 и 80 ЕД	7,1—7,5	Спустя 6—8 ч	Между 16 и 18 ч	До 36 ч	

стью гипогликемического действия каждого определенного препарата; в) индивидуальной переносимостью препарата. При этом добиваются, чтобы потребности больного в инсулине удовлетворялись одной, максимум двумя инъекциями в сутки.

В настоящее время в клинической практике для лечения больных сахарным диабетом применяется несколько схем комбинации различных препаратов инсулина:

1. Перед завтраком — суинсулин + лонг ($^2/_3$ суточной дозы), перед ужином — суинсулин + лонг ($^1/_3$ суточной дозы).
2. Суинсулин перед каждым приемом пищи и семилонг — на ночь(в 22.00 или 23.00).
3. Перед завтраком суинсулин + лонг + ультралонг.
4. Перед завтраком суинсулин + ультралонг; суинсулин — перед обедом и ужином.
5. Перед завтраком суинсулин + ультралонг; суинсулин — перед обедом и суинсулин + ультралонг — перед ужином.
6. Суинсулин перед каждым приемом пищи и ультралонг — на ночь (в 22.00 или 23.00).
7. Перед завтраком суинсулин + лонг; суинсулин — перед обедом в случае необходимости; суинсулин — перед ужином и лонг — на ночь (в 22.00 или 23.00).

Из представленных схем предпочтение следует отдавать комбинации препаратов № 6, так как при этом инсулинемия в крови наиболее близко соответствует той, которая имеет место в физиологических условиях. Инъекция ультралонга в 22.00 или 23.00 создает как бы исходный уровень инсулина в крови, подобное тому, что наблюдается у здорового человека после каждого приема пищи.

Осложнения инсулинотерапии. 1. Аллергические реакции. Они проявляются: а) в местной форме — эритематозная, слегка зудящая и горячая на ощупь папула или ограниченное умеренно болезненное затвердение на месте введения; б) в генерализованной форме, характеризующейся в выраженных случаях крапивницей (раньше появляющейся и больше выраженной на коже лица и шеи), зудом кожи, эрозивными поражениями слизистых оболочек рта, носа, глаз, тошнотой, рвотой и абдоминальными болями, а также повышением температуры тела и ознобом. В редких случаях наблюдается развитие анафилактического шока.

Для предупреждения дальнейшего прогрессирования как местных, так и генерализованных аллергических проявлений в подавляющем большинстве случаев достаточно заменить применявшийся инсулин другим видом — суинсулином, монокомпонентным инсулином (монокомпонентный инсулин — инсулин, практически не содержащий проинсулина, интермедиатных форм и других примесей). Если сделать это невозможно, то до получения другого препарата инсулина целесообразно введение инсулина с микродозами (менее 1 мг) гидрокортизона, смешиваемыми в шприце. Тяжелые формы аллергии требуют специального терапевтического вмеша-

тельства (назначение гидрокортизона, супрастина, димедрола, хлорида кальция).

Следует, однако, иметь в виду, что аллергические реакции, особенно местные, нередко возникают в результате неправильного введения инсулина: чрезмерная травматизация (слишком толстая или затупленная игла), введение сильно охлажденного препарата, неправильный выбор места для инъекции и т. п.

2. Гипогликемические состояния. При неправильном расчете дозы инсулина (ее завышении), недостаточном приеме углеводов вскоре или спустя 2—3 ч после инъекции простого инсулина резко снижается количество сахара в крови и наступает тяжелое состояние, вплоть до гипогликемической комы. При использовании препаратов инсулина продленного действия гипогликемия развивается в часы, соответствующие максимальному действию препарата. В некоторых случаях гипогликемические состояния могут возникнуть при чрезмерном физическом напряжении или психическом потрясении, волнении.

Определяющее значение для развития гипогликемии имеет не столько уровень сахара в крови, сколько быстрота его снижения. Так, первые признаки гипогликемии могут появиться уже при уровне сахара 5,55 ммоль/л (100 мг/100 мл), если его снижение было очень быстрым; в других же случаях при медленном снижении гликемии больной может чувствовать себя относительно хорошо при содержании сахара в крови около 2,78 ммоль/л (50 мг/100 мл) или даже ниже.

В период гипогликемии появляются выраженное чувство голода, потливость, сердцебиение, дрожание рук и всего тела. В дальнейшем наблюдаются неадекватность поведения, судороги, спутанность или полная потеря сознания. При начальных признаках гипогликемии больной должен съесть 100 г булки, 3—4 кусочка сахара или выпить стакан сладкого чая. Если состояние не улучшается или даже ухудшается, то через 4—5 мин следует съесть еще столько же сахара. В случае гипогликемической комы больному необходимо немедленно ввести в вену 60 мл 40 % раствора глюкозы. Как правило, уже после первого введения глюкозы сознание восстанавливается, но в исключительных случаях, при отсутствии эффекта, по истечении 5—10 мин вводят в вену другой руки такое же количество глюкозы.

Гипогликемические состояния опасны из-за возможности наступления внезапной смерти (особенно у больных пожилого возраста с той или иной степенью поражения сосудов сердца или мозга). При часто повторяющихся гипогликемиях развиваются необратимые нарушения психики и памяти, снижается интеллект, появляется или усугубляется уже имеющаяся ретинопатия, особенно у лиц пожилого возраста. Исходя из этих соображений, в случаях лабильно протекающего диабета приходится допустить минимальную глюкозурию и незначительную гипергликемию.

3. Инсулинрезистентность. Выше указывалось, что в некоторых случаях диабет сопровождается состояниями, при которых отмечается снижение тканевой чувствительности к инсулину, и для компенсации углеводного обмена требуется 100—200 ЕД инсулина и более. Инсулинрезистентность развивается не только в результате снижения количества или аффинности рецепторов к инсулину, но и с появлением антител к рецепторам или инсулину (иммунный тип резистентности), а также вследствие разрушения инсулина протеолитическими ферментами или связывания иммунными комплексами. В некоторых случаях инсулинрезистентность развивается вследствие повышения секреции контринсулярных гормонов, что наблюдается при диффузном токсическом зобе, феохромоцитоме, акромегалии и гиперкортицизме.

Врачебная тактика состоит прежде всего в определении природы инсулинрезистентности. Санация очагов хронической инфекции (отит, гайморит, холецистит и др.), замена одного вида инсулина другим или совместное с инсулином применение одного из пероральных сахароснижающих препаратов, активное лечение имеющихся заболеваний желез внутренней секреции дают хорошие результаты. Иногда прибегают к применению глюкокортикоидов: несколько увеличивая суточную дозу инсулина, сочетают его введение с приемом преднизолона в дозе около 1 мг на 1 кг массы тела больного в день в течение не меньше 10 дней. В дальнейшем в соответствии с имеющимися гликемией и глюкозурией постепенно снижают дозы преднизолона и инсулина. В некоторых случаях возникает необходимость более длительного (до месяца и более) применения малых (10—15 мг в день) доз преднизолона.

В последнее время при инсулинрезистентности применяется сульфатированный инсулин, который менее аллергогенен, не реагирует с антителами к инсулину, но обладает в 4 раза более высокой биологической активностью, чем простой инсулин. При переходе больного на лечение сульфатированным инсулином необходимо иметь в виду, что такого инсулина требуется лишь 1/4 от дозы вводимого простого инсулина.

4. Постинсулиновые липодистрофии. С клинической точки зрения различают липодистрофии гипертрофические и атрофические. В некоторых случаях атрофические липодистрофии развиваются после более или менее длительного существования гипертрофических липодистрофий. Механизм возникновения этих постинъекционных дефектов, захватывающих подкожную клетчатку и распространяющихся иногда на несколько сантиметров в диаметре, до настоящего времени полностью еще не выяснен. Предполагают, что в их основе лежит длительная травматизация мелких ветвей периферических нервов с последующими местными нейротрофическими нарушениями или употребление для инъекций химически недостаточно очищенного инсулина. Несомненно, определенное значение имеет при

этом неправильное введение инсулина (частые инъекции в одни и те же области, введение холодного инсулина и последующее охлаждение области его введения, недостаточное массирование после инъекции и т. п.). Иногда липодистрофии сопровождаются более или менее выраженной инсулинрезистентностью.

При склонности к образованию липодистрофий следует с особой педантичностью соблюдать правила введения инсулина, правильно чередуя места его ежедневных инъекций. Предотвращению возникновения липодистрофий может способствовать также введение смешанного в одном шприце инсулина с равным количеством 0,5 % раствора новокаина. Применение новокаина рекомендуют также для лечения уже возникших липодистрофий. Сообщалось об успешной терапии липоатрофий обкалыванием суинсулином и особенно монокомпонентными его формами.

Лечение диабетической микроангиопатии. Поскольку основным фактором, участвующим в развитии ангиопатии при диабете, является гипергликемия, становится понятным, какое значение имеет правильное лечение диабета, а именно обеспечение компенсации нарушений углеводного обмена — нормогликемии и аглюкозурии. Рекомендуется диета с ограничением жиров и насыщенная белками. Наряду с этим целесообразно назначение мисклерона, препаратов никотиновой кислоты, компламина, анаболических стероидов, а также лекарственных веществ, обладающих протеолитическими свойствами (лидаза, ронидаза), влияющих на проницаемость сосудистой стенки (доксиум, продектин, трентал, стугерон и др.) или внутрисосудистое свертывание (гепарин, ацетилсалициловая кислота, курантил, диамикрон).

Последние годы ознаменовались определенными принципиально новыми достижениями в лечении сахарного диабета и его осложнений. Применение искусственной поджелудочной железы (биостатор) позволяет через несколько часов компенсировать кетоацидоз, поэтому использование этой аппаратуры имеет большое значение при лечении кетоацидотической комы. Биостатор является стационарной аппаратурой, применение которой возможно только в клинических условиях. Интенсивно проводятся исследования по созданию имплантируемой искусственной поджелудочной железы. Однако трудности создания такого аппарата связаны не только с разработкой мини-компьютера, но и с созданием сенсора, способного в течение длительного времени регистрировать без искажений концентрацию глюкозы в межтканевой жидкости, т. е. в месте имплантации сенсора.

В настоящее время разработана и применяется аппаратура открытого типа, отличающаяся от закрытого типа — биостатора. Если в биостаторе инфузия инсулина осуществляется в соответствии со значениями уровня гликемии, определяемыми каждые 30—40 с, то в аппаратуре открытого типа (носимые дозаторы) режим инфузий инсулина устанавливается в клинических условиях врачом и в дальнейшем после обучения изменяется самим больным в зависимости от времени приема пищи. Применение больными

11—1515

аппаратуры открытого типа в течение 2—3 лет показало, что при этом легче достигается компенсация диабета, особенно при лабильном его течении, и удается избежать в течение суток значительных перепадов уровня глюкозы в крови, что способствует стабилизации, а в некоторых случаях даже обратному развитию микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия). В аппаратуре открытого типа применяется простой инсулин. Изменяя ритм его инфузии, можно достичь увеличения инсулинемии именно в тот период, когда наблюдается максимальная адсорбция глюкозы из желудочно-кишечного тракта после приема пищи.

Проводятся исследования по получению перорального инсулина, комплексированного на липосомах.

В СССР и за рубежом проводятся трансплантации β-клеток островков поджелудочной железы больным ИЗД. Трансплантация этих клеток осуществляется в прямую мышцу живота или в печень при введении суспензии культуры β-клеток в воротную вену. Подобная процедура позволяет значительно снизить дозу экзогенного инсулина, а лабильный диабет перевести в более стабильную форму. Однако положительный эффект от трансплантации β-клеток кратковременен (3—4 мес). Окончательное решение этой проблемы связано с дальнейшими успехами трансплантации органов и тканей.

Разработаны промышленные методы получения инсулина человека. За рубежом выпускаются коммерческие препараты инсулина человека, получаемые путем синтеза его культурой кишечной палочки, в структуру ДНК которой методом генной инженерии введен ген, ответственный за синтез инсулина человека. Производится полусинтетический препарат инсулина человека, который получается из инсулина свиньи с заменой в положении 30 цепи В аланина на треонин. Клинические исследования с применением инсулина человека для лечения диабета показали отсутствие образования антител к такому инсулину при длительном его применении.

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ДИАБЕТЕ

Диабетическая кетоацидотическая кома. Грозное осложнение сахарного диабета, являющееся следствием абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности и резкого снижения утилизации глюкозы тканями организма. Чаще всего она развивается у больных ИЗД, характеризующимся, как правило, тяжелым лабильным течением.

Прежде чем перейти к рассмотрению патогенеза собственно диабетического кетоацидоза, необходимо подчеркнуть, что он не возникает спонтанно, а вызывается каким-либо провоцирующим фактором. К этим факторам относятся: а) недостаточное введение инсулина больному ИЗД (неправильный расчет дозы или неравномерное ее распределение в течение суток); б) смена препарата инсулина без предварительного определения чувствительности больного к новому препарату; в) нарушение техники введения ин-

сулина (использование некачественного шприца или многократные инъекции в одно и то же место); г) временное прекращение инсулинотерапии по каким-либо причинам; д) увеличение потребности в инсулине в связи с беременностью, интеркуррентным инфекционным или другим заболеванием, отравлением, хирургическим вмешательством или травмой, длительным и неконтролируемым назначением кортикостероидов, диуретиков и даже нервным или физическим перенапряжением. Эти стрессовые экзогенные факторы чаще всего вызывают коматозное состояние больных с нераспознанным своевременно диабетом.

Ведущими факторами развития диабета являются недостаток инсулина (относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность) и гиперсекреция глюкагона. При этом первичным, т. е. пусковым фактором, как правило, является инсулиновая недостаточность. В отсутствие инсулина блокируется проникновение глюкозы в мышцы и жировую ткань. Внутриклеточное снижение глюкозы «включает»: механизмы (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, протеолиз), посредством которых осуществляется компенсаторное увеличение уровня глюкозы у здорового человека до нормогликемии, а у страдающих диабетом — до неконтролируемой гипергликемии.

Процессы, посредством которых увеличивается концентрация глюкозы в крови, регулируются контринсулярными гормонами (глюкагон, катехоламины, АКТГ, глюкокортикоиды, СТГ, тироидные гормоны). Содержание глюкагона в сыворотке крови при диабетическом кетоацидозе повышено и наблюдается тесная корреляция между повышением в крови уровня глюкагона и увеличением концентрации глюкозы и кетокислот. Контринсулярные гормоны, в особенности глюкагон, повышают глюконеогенез, гликогенолиз, липолиз и продукцию в печени кетоновых тел.

Скорость глюконеогенеза определяется двумя моментами: а) количеством субстратов, необходимых для образования глюкозы; б) активностью ферментов, осуществляющих процессы образования глюкозы из неуглеводов. Наблюдаемое при диабетическом кетоацидозе повышение секреции контринсулярных гормонов ведет к усиленной мобилизации неогликогенных субстратов (аминокислоты, глицерин, лактат, пируват). Одновременно происходит увеличение активности ферментов глюконеогенеза, в особенности контролирующих процесс образования глюкозы из пирувата (пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксикиназа, фруктоза-1, 6-дифосфатаза и глюкозофосфатаза). В результате глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетоацидозе резко возрастает выделение печенью глюкозы, достигая 1000 г в день, что в 3 раза превышает количество глюкозы, выделяемой печенью при голодании.

Повышенная продукция глюкозы печенью, с одной стороны, и снижение периферической утилизации глюкозы (в связи с недостатком инсулина) — с другой, приводят к развитию высокой гипергликемии. Однако глюкоза без инсулина не проникает через

клеточные мембраны, поэтому при декомпенсации диабета наблюдается энергетическое голодание клеток («голод среди изобилия»), а это в свою очередь вызывает включение резервных механизмов энергообеспечения. Основным таким механизмом является липолиз, настолько усиливающийся при диабетическом кетоацидозе, что концентрация триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и НЭЖК нередко увеличивается на 50 %. Массивное поступление липидов в печень сопровождается ее жировой инфильтрацией и увеличением в размерах. Жирные кислоты являются источником энергии преимущественно для мышц, а кетоновые тела — для мозга. Липолиз и протеолиз стимулируются глюкокортикоидами, катехоламинами, СТГ и глюкагоном.

Жирные кислоты метаболизируются в печени до ацетил-КоА, который полностью окисляется до CO_2 и H_2O в цикле Кребса или используется для синтеза жирных кислот в процессах липогенеза. При нормальных условиях только небольшая его часть превращается в ацетоацетил-КоА, ацетоуксусную кислоту и в β-гидроксимасляную кислоту. Ацетоуксусная кислота в свою очередь превращается в ацетон. При диабете и особенно при кетоацидотической коме усиленный распад жиров и повышение их поступления в печень приводит к образованию избытка ацетил-КоА и усиленному кетогенезу.

Гиперлипидемия — не единственный фактор повышения кетогенной активности печени. Другим источником кетогенных субстратов является глюконеогенез, которому предшествует усиленный распад белка, обусловленный гормональным дисбалансом (не только недостаток инсулина, но и гиперсекреция АКТГ и глюкокортикоидов). При этом развивается и аминокислотный дисбаланс, так как в плазме крови повышается концентрация кетогенных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) при относительном понижении уровня глюкогенных аминокислот (глицин, серин, аланин, глутамин). Наступающая при декомпенсации диабета активация обмена веществ (преимущественно катаболических процессов) тоже способствует кетогенезу, так как сопровождается повышенным образованием ацетил-КоА, являющегося ключевым субстратом углеводного, белкового и жирового обмена. Избыток ацетил-КоА тормозит цитратный цикл и усиленно метаболизирует в ацетоуксусную кислоту. Усиление кетогенеза в какой-то мере связано также с тем, что при декомпенсации диабета происходит истощение гликогеновых запасов печени (активация гликогенолиза), в то время как между содержанием гликогена в печени и ее кетогенной активностью существует реципрокная взаимосвязь.

Таким образом, массивное поступление в печень кетогенных субстратов (липидов и аминокислот) и другие перечисленные факторы способствуют нарастанию кетогенеза при декомпенсации диабета. В связи с дефицитом инсулина метаболизм кетогенных субстратов, который в норме протекает с минимальным образованием кетоновых тел, как бы переключается на менее энергоемкий путь усиленного кетогенеза. Цикл Кребса и процесс ресинтеза

жирных кислот не в состоянии поглотить избыточно образующийся ацетил-КоА, тем более что цитратный цикл, как уже отмечалось, тормозится этим избытком. В норме цитрат образуется путем конденсации оксалоацетата и ацетил-КоА с участием фермента цитратсинтетазы, активность которой при декомпенсации диабета снижена, в частности, из-за ингибирующего влияния АТФ, в избытке образующегося при окислении жирных кислот. Уменьшено и образование оксалоацетата, так как в результате усиленного окисления НЭЖК и повышенного глюконеогенеза нарастает соотношение NADH/NAD. Это ведет к недостаточному образованию цитрата и накоплению ацетил-КоА. Далее ацетил-КоА превращается в ацетоуксусную кислоту, а из нее образуются β-гидроксимасляная кислота и ацетон. Эти три соединения и называются кетоновыми телами.

Концентрация кетоновых тел в крови здоровых людей не превышает 100 мкмоль/л, а в моче обнаруживаются только следы кетоновых тел. При декомпенсации диабета в результате перечисленных выше нарушений в печени образуется огромное количество кетоновых тел (до 1000 ммоль в сутки), что намного превышает возможности их утилизации и выведения мышцами и почками. Накопление кетоновых тел в крови приводит к кетозу, а затем к кетоацидозу.

У больных диабетом в процессе развития кетоацидоза отмечается снижение в крови концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида. Предполагают, что это вызвано усиленным связыванием инсулина рецепторами клеточных мембран (так как связывание потенцируется β-гидроксибутиратом), а также наблюдаемым при кетоацидозе снижением секреторной реакции β-клеток на стимуляцию. Таким образом, ведущий патогенетический фактор диабетического кетоацидоза — относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность — в процессе декомпенсации диабета и развития кетоацидоза нарастает.

Уже в ранней стадии диабетического кетоза возникают расстройства функции желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота), что способствует его усугублению. С одной стороны, анорексия и рвота утяжеляют нарушения водно-электролитного обмена, а с другой — вызывают так называемый голодовой кетоз. Патогенез его связан, во-первых, со стрессовым увеличением секреции катехоламинов и глюкокортикоидов и стимуляцией липолиза, а во-вторых, с дальнейшим нарастанием энергетического голодания клеток, тоже приводящего компенсаторно к липолизу. Прогрессирующее накопление в крови кетоновых кислот вызывает истощение ее щелочных резервов, в результате чего происходит снижение pH крови и развивается метаболический ацидоз, т. е. кетоацидоз.

Параллельно кетоацидозу при декомпенсации диабета развивается другой очень неблагоприятный патологический процесс — нарушение водно-электролитного обмена. Пусковым моментом водно-электролитных нарушений является гипергликемия, сопровожда-

ющаяся повышением осмотического давления в сосудистом русле. Для сохранения изоосмолярности сред начинается компенсаторное перемещение жидкости из клеток и внеклеточного пространства в сосудистое русло. Одновременно, в связи с тем что гипергликемия превысила почечный порог, развивается глюкозурия и как следствие ее — полиурия, так как высокое осмотическое давление первичной мочи препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Этот так называемый осмотический диурез ведет к массивной потере не только воды, но и электролитов, прежде всего ионов Na^+, K^+, Cl^+, HCO_3^-.

Восстановление изоосмолярности между тремя пространствами происходит не за счет снижения гиперосмолярности в сосудистом русле, а за счет клеточной дегидратации и повышения внутриклеточного осмотического давления. В результате развиваются тяжелая клеточная дегидратация и дефицит внутриклеточных ионов (прежде всего K^+), затем возникают общая дегидратация, гиповолемия с последующим снижением тканевой и почечной перфузии. Ухудшение тканевой перфузии еще больше затрудняет нарушенное периферическое действие инсулина и «подстегивает» кетогенез. Снижение почечной перфузии, кроме дальнейшего роста азотемии, обусловленной повышенным распадом белков, влечет за собой уменьшение связывания и выделения ионов H^+, а также снижение синтеза бикарбоната почками, что резко утяжеляет ацидоз и нарушения водно-электролитного обмена. При этом постоянно нарушается обмен фосфора, кальция, магния и других макро- и микроэлементов, т. е. развивается их дефицит. С клинической точки зрения наибольшее значение имеет недостаток фосфора в связи с его важной ролью в синтезе макроэнергетических связей, а также и кальция, участвующего в осуществлении глюкозотропного действия инсулина. Можно сказать, что механизм потери клетками всех этих ионов существенно не отличается от рассмотренного выше механизма потери ионов Na^+ и K^+.

Нарушения водно-электролитного обмена, нарушения при тяжелом диабетическом кетоацидозе развиваются достаточно быстро. Когда кома достигает развернутой стадии (спустя 1—2 сут), дефицит жидкости составляет от 4 до 8 л, калия 300—1000 ммоль, натрия 400—500 ммоль, хлоридов 350 ммоль, кальция и фосфора 50—100 ммоль, магния 25—50 ммоль. Дефицит оснований достигает 300—500 ммоль.

Таким образом, в патогенезе диабетического кетоацидоза ведущими факторами являются недостаток инсулина и гиперсекреция глюкагона или других контринсулярных гормонов. Вследствие сниженной утилизации углеводов и кетонемии развиваются: а) гипергликемия; б) гиперлипидемия; в) метаболический ацидоз; г) глюкозурия с осмотическим диурезом; д) клеточная дегидратация и потери внутриклеточных ионов; е) общая дегидратация и потеря электролитов. Рвота, часто сопровождающая диабетический кетоацидоз, усиливает дегидратацию и электролитный

дисбаланс. При диабете, а в особенности при диабетическом кетоацидозе, в крови увеличивается концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), который обладает большим сродством к кислороду. Наряду с этим при диабетической коме в эритроцитах уменьшается содержание 2,3-дифосфоглицерата, что ведет к ухудшению диссоциации оксигемоглобина и кислородному голоданию тканей.

Развивается диабетическая кома, как правило, медленно, в течение нескольких дней или недель. При острых инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, различных тяжелых интоксикациях диабетический кетоацидоз может развиться значительно быстрее, в течение нескольких часов.

С клинической точки зрения можно выделить три последовательно развивающиеся и сменяющие друг друга (при отсутствии лечения) стадии диабетического кетоацидоза: 1) стадия умеренного кетоацидоза; 2) стадия прекомы, или декомпенсированного кетоацидоза; 3) стадия комы.

В стадии умеренного кетоацидоза больного беспокоят общая слабость, повышенная утомляемость, вялость, сонливость, шум в ушах, снижение аппетита, тошнота, неопределенные боли в животе, жажда и учащенный диурез. В выдыхаемом воздухе определяется запах ацетона. В моче при этом обнаруживают кетоновые тела и умеренную глюкозурию, а в крови — высокую гликемию (19,4 ммоль/л, или до 350 мг %), кетонемию (5,2 ммоль/л, или до 30 мг %) и некоторое снижение щелочного резерва (pH не ниже 7,3).

При декомпенсированном кетоацидозе или диабетической прекоме полностью исчезает аппетит, постоянная тошнота сопровождается рвотой, усиливаются общая слабость, безучастность к окружающему, ухудшается зрение, появляются одышка, неприятные ощущения или боли в области сердца и в животе, частые позывы на мочеиспускание, становится неукротимой жажда. Прекоматозное состояние может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней. Сознание при этом сохранено, больной правильно ориентирован во времени и пространстве, однако на вопросы отвечает с опозданием, односложно, монотонно, невнятным голосом. Кожа сухая, шершавая, на ощупь холодная. Губы сухие, потрескавшиеся, покрыты запекшимися корками, иногда цианотичные. Язык малинового цвета, с сохраняющимися по краям отпечатками зубов, сухой, обложенный грязновато-коричневым налетом.

Если срочно не проводятся необходимые терапевтические мероприятия, больной становится все более безучастным к окружающему, на вопросы отвечает со все бóльшим запаздыванием или совсем не реагирует и постепенно погружается в глубокую кому. Наблюдается глубокое, шумное и резкое дыхание (типа Куссмауля) с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженная артериальная гипотония (особенно диастолическая), частый, малого наполнения и напряжения (но, как правило, ритмичный) пульс, задержка мочи, несколько втянутый

и ограниченно участвующий в акте дыхания живот. Ослабленные до этого сухожильные рефлексы постепенно полностью исчезают (на некоторое время сохраняются еще зрачковый и глотательный рефлексы). Температура тела чаще всего понижена; даже при тяжелых сопутствующих инфекционных заболеваниях она повышается незначительно.

В некоторых случаях диабетическая кома может протекать с преобладанием признаков нарушения функции желудочно-кишечного тракта (боли в области эпигастрия, напряжение мышц и другие симптомы острого живота — абдоминальная форма) или сердечно-сосудистой системы (коллаптоидная форма).

У лиц среднего и пожилого возраста кетоацидотическая кома чаще протекает с преобладанием явлений дегидратации и, как правило, для компенсации диабета в этих случаях необходима большая суточная доза инсулина (около 100 ЕД). Кожа у таких больных огрубевшая, шершавая, местами потрескавшаяся, пепельно-матовой окраски, взятая в складку, не расправляется. Черты лица заостренные, глазные впадины глубокие, веки полузакрыты (мумификация лица). Больной даже при еще сохраняющемся сознании не в состоянии контактировать с окружающими из-за исключительной сухости слизистых оболочек рта, горла и языка и резко выраженной астении. Грудь впалая, межреберные пространства глубокозапавшие и усиленно участвуют в акте дыхания, живот втянут.

Следует, однако, указать, что преобладание того или иного синдрома редко бывает превалирующим; кроме того, начавшись с одного синдрома (чаще всего с желудочно-кишечного), диабетический кетоацидоз нередко проявляется в дальнейшем другим — обычно дегидратическим или коллаптоидным.

Данные лабораторных исследований при кетоацидемической коме: гипергликемия (19,4—33,3 ммоль/л, или 350—600 мг/100 мл); глюкозурия и ацетонурия (при резком нарушении функции почек глюкозурия может быть небольшой или отсутствует); пируватемия и лактацидемия до 2 и 10 ммоль/л соответственно (при норме соответственно 0,07—0,14 и 0,4—1,4 ммоль/л); липидемия свыше 6 г/л (600 мг %), холестеринемия свыше 10,3 ммоль/л (500 мг %); кетонемия до 17 ммоль/л (100 мг %) при норме до 1,72 ммоль/л (до 10 мг %); протеинемия около 90 г/л (отражает в основном степень сгущения крови); содержание остаточного азота и мочевины в крови обычно увеличивается незначительно, превышая 35,7 ммоль/л (50 мг %); гипонатриемия до 120 ммоль/л; щелочной резерв крови понижен и составляет 5—10 об. % CO_2 (при норме до 75 об. % CO_2); гипокалиемия; снижение pH крови.

Характерной особенностью диабетической комы, отличающей ее от многих других и прежде всего от гипогликемической комы, является постепенное развитие, обычно на протяжении нескольких суток. В ранней продромальной стадии такие симптомы, как головная боль, тошнота, апатия или, наоборот, повышенная психическая возбудимость, отражают нарушение функции ЦНС и обычно наря-

ду с жаждой, полидипсией и полиурией свидетельствуют о развивающейся декомпенсации диабета. С углублением комы нарушения функции ЦНС постепенно прогрессируют.

Патогенез расстройств сознания и других психоневрологических симптомов диабетической комы до конца не ясен. Эти нарушения принято связывать со следующими факторами: 1) токсическим действием на мозг избытка кетоновых тел; 2) ацидозом ликвора спинномозговой жидкости (возможно, внутриклеточным ацидозом в ЦНС); 3) дегидратацией клеток мозга; 4) гиперосмолярностью внутриклеточного пространства в ЦНС; 5) гипоксией ЦНС вследствие снижения 2,3-дифосфоглицерофосфата; 6) снижением содержания гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС.

Гиперосмолярная (некетонемическая) диабетическая кома. Встречается чаще у лиц, страдающих ИНЗД легкой или средней тяжести, получающих только диетотерапию или сахароснижающие пероральные препараты. Способствуют развитию гиперосмолярной комы различные инфекции (пневмония, пиелит, цистит и др.), острый панкреатит, ожоги, инфаркт миокарда, охлаждение, невозможность утолить жажду (у одиноких престарелых больных, прикованных к постели). Гиперосмолярная кома развивается более медленно (в течение 5—10, иногда 14 дней), чем кетоацидотическая кома, и характеризуется резкой дегидратацией, возникновением обратимых очаговых неврологических нарушений, нарастающим расстройством сознания.

Отсутствие кетоацидоза при гиперосмолярной коме связано с тем, что, с одной стороны, при данной патологии выявляется остаточная секреция инсулина, которая недостаточна для того, чтобы ликвидировать гипергликемию, но вполне достаточна, чтобы ингибировать липолиз, а с другой — чувствительность к инсулину периферических тканей отличается от таковой при кетоацидозе.

Высокая дегидратация, характерная для гиперосмолярной комы, также снижает кетогенез. Кроме того, гиперосмолярность угнетает как липолиз и высвобождение НЭЖК из жировой ткани, так и высвобождение инсулина из поджелудочной железы в ответ на гипергликемию. Содержание гормона роста и кортизола в сыворотке крови больных при гиперосмолярной коме значительно ниже, чем при диабетической коме.

Такие симптомы, как жажда, полидипсия и полиурия, присущи как кетоацидозу, так и гиперосмолярной коме, поскольку обусловлены одними и теми же патогенетическими механизмами — гипергликемией и осмотическим диурезом. Но их последствие, т. е. дегидратация, как уже отмечалось, при гиперосмолярной коме выражено значительно сильнее, поэтому и сердечно-сосудистые нарушения у этих больных более выражены. Отчасти бóльшая тяжесть таких нарушений связана и с тем, что у пожилых больных до комы уже имелась сердечно-сосудистая недостаточность той или иной степени. По этой же причине, т. е. из-за предшествовавшего снижения функции почек, у больных с гиперосмолярной комой чаще и раньше развивается олигурия и азоте-

мии. В сравнении с кетоацидозом при гиперосмолярной коме отмечается повышенная склонность к различным гемокоагуляционным нарушениям, в особенности к таким, как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, артериальные и венозные тромбозы.

Гиперосмолярный синдром может сопровождаться высокой лихорадкой, которая является следствием инфекции, ожога или обширных травм.

Диагноз гиперосмолярной комы основывается на сочетании коматозного состояния и резкой дегидратации организма, а также наличия признаков очагового поражения нервной системы (парезы и расстройства чувствительности, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы; нистагм). Содержание глюкозы в крови от 38,9 ммоль/л (700 мг/100 мл) до 55 ммоль/л (990 мг/100 мл) и выше. Кетоацидоз отсутствует, содержание бикарбонатов в сыворотке крови незначительно снижено (20 ммоль/л). Уровень натрия в сыворотке крови может колебаться от 100 до 280 ммоль/л. Осмолярность сыворотки выше 350 мосмоль/л. Концентрация НЭЖК, гормона роста, кортизола незначительно превышает норму.

Лактатацидотическая кома. Встречается при диабете значительно реже, чем кетоацидоз и гиперосмолярная кома. При лактат-ацидозе содержание лактата (молочная кислота) поднимается выше 2 ммоль/л (норма 0,4—1,4 ммоль/л), а pH крови обычно ниже 7,3. В норме соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови составляет около 10:1, а при лактат-ацидозе эти взаимоотношения изменяются в сторону увеличения лактата. Лактат-ацидоз может сочетаться с кетоацидозом или гиперосмолярной комой. Иногда он развивается на фоне приема фенформина у больных, с сердечной и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, легких, а также при шоке, кровопотере, сепсисе.

Известно, что печень способна метаболизировать около 3400 ммоль молочной кислоты в сутки. Но при перечисленных выше состояниях, сопровождающихся значительной тканевой гипоксией, образование молочной кислоты превалирует над процессами ее утилизации. Развитию лактат-ацидоза способствует также парентеральное введение жидкостей, содержащих фруктозу, сорбит или ксилит.

Наряду с угнетением сознания (ступор или кома) ведущим симптомом лактат-ацидоза является сердечно-сосудистая недостаточность (частый пульс, артериальная гипотония и шок). Кожа бледная, иногда с цианотичным оттенком. Ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего развивается коллапс. Вследствие ацидоза у больных шумное дыхание Куссмауля.

Лактат-ацидоз необходимо дифференцировать от кетоацидоза, почечного ацидоза, интоксикации салицилатами, отравления метанолом или этиленгликолем. Определение уровня кетоновых тел, креатинина, остаточного азота, фосфатов в крови помогает правильной диагностике кетоацидоза и ацидоза, вызванного недостаточ-

ностью почек. При интоксикации салицилатами вначале может быть дыхательный алкалоз, затем развивается ацидоз с увеличением концентрации лактата, пирувата и ацетоуксусной кислоты. Определение концентрации салицилатов в крови помогает правильной диагностике.

При лактат-ацидозе определяется снижение концентрации гидрокарбонатных ионов (HCO_3^-) до 10 ммоль/л и ниже (в норме около 20 ммоль/л). Специфическим для лактат-ацидоза признаком является подъем уровня молочной кислоты выше 2 ммоль/л (в некоторых случаях до 8 ммоль/л при норме 0,4—1,4 ммоль/л).

В табл. 7 и 8 приведены клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся коматозных состояний.

Лечение. Диабетический кетоацидоз — состояние, требующее немедленного оказания медицинской помощи. Успешное лечение диабетической комы связано не только с применением инсулина, но также с обязательным проведением других мероприятий, направленных на борьбу с дегидратацией и на восстановление нарушений обмена веществ, развивающихся вследствие отсутствия инсулина, массивного ацидоза и значительных изменений вне- и внутриклеточного электролитного равновесия.

Общая схема лечения диабетической комы включает: а) нормализацию углеводного обмена; б) усиленную регидратацию организма; в) восстановление нормального вне- и внутриклеточного электролитного состава; г) восстановление нормального кислотно-основного равновесия (КОР); д) выявление и лечение заболеваний и патологических состояний, вызвавших диабетическую кому; е) проведение на всем протяжении периода выведения больного из коматозного состояния комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление и поддержание функций внутренних органов (сердца, почек, легких и др.).

Уже на догоспитальном этапе медицинской помощи при диабетической коме необходимо проведение мероприятий по устранению дегидратации, гиповолемии и нарушений гемоциркуляции. Инфузионная терапия должна быть внутривенной и достаточно энергичной, так как подкожная инфузия в связи с тяжелыми нарушениями микроциркуляции неэффективна. Для переливания используется изотонический (0,45 %) раствор хлорида натрия или раствор Рингера — Локка.

Для борьбы с коллапсом при диабетической коме не следует применять катехоламины и другие симпатотонические препараты. Противопоказание связано не только с тем, что катехоламины являются контринсулярными гормонами, но и с тем, что у больных диабетом их стимулирующее влияние на секрецию глюкагона выражено значительно сильнее, чем у здоровых лиц.

Как только больной доставлен в лечебное учреждение, перед началом лечения ему производят катетеризацию мочевого пузыря и срочное определение в моче уровня глюкозы и кетоновых тел (при возможности, также белка и эритроцитов), форсированное

Таблица 7. Клинические критерии дифференциальной диагностики

Признак	Диабетическая кома	Гипогликемическая кома	Гипотироидная кома	Кардиогенный шок
Начало	Медленное (сутки и более)	Острое (редко несколько часов)	Медленное (несколько суток)	Острое
Поведение больных	Пассивное	Вначале возбужденное	Пассивное	Пассивное (реже возбужденное)
Пульс	Частый, мягкий	Частый, напряженный	Редкий, мягкий	Частый, слабый, аритмичный
Артериальное давление	Снижено	Вначале повышено, затем снижается	Снижено	Снижено
Окраска кожи и слизистых оболочек	Бледная	Вначале гиперемия	Бледная	Бледная, акроцианоз и цианоз слизистых оболочек
Дыхание	Куссмауля	Нормальное	Редкое	Поверхностное
Кожа	Резкая сухость	Влажная	Холодная, влажная	Нормальная или влажная
Тургор кожи	Снижен	Нормальный	Отек кожи	Снижен
Зрачки	Расширены, реже узкие	Расширены	Расширены	Нормальные
Тонус мышц	Снижен	Вначале повышен, затем снижен	Снижен	Нормальный или снижен
Сухожильные рефлексы	Арефлексия	Вначале снижены, затем повышены	Снижены	Нормальные
Абдоминальные симптомы	Рвота, напряжение брюшной стенки, боль при пальпации	Редко рвота	Иногда боли в животе	Иногда рвота, напряжение брюшной стенки
Запах в атмосферном воздухе	Ацетона	Неспецифичен	Неспецифичен	Неспецифичен

промывание желудка бикарбонатным раствором, венесекцию и установление постоянно действующего венного микрокатетера, определяют в крови содержание сахара (при возможности кетоновых тел, а также pH, щелочной резерв, электролиты и остаточный азот).

Инсулинотерапия. В тактике лечения до недавнего времени главенствовал принцип максимально быстрого устранения всех имеющихся нарушений, для чего применялся традиционный метод массивной инсулинотерапии диабетической комы, предусматривающий введение 80—200 ЕД инсулина в первый час лечения. Изучение кинетики инсулина и контринсулярных гормонов при диабетическом кетоацидозе привело к обоснованию и внедре-

Уремическая кома	Тиротоксический криз	Инсульт	Алкогольная кома	Аддисонический криз
Медленное (несколько суток)	Медленное (иногда несколько суток)	Острое	Относительно медленное (несколько часов)	Медленное (несколько суток)
Пассивное	Психомоторное возбуждение	Иногда возбуждение	Психомоторное возбуждение	Пассивное
Частый, напряженный	Частый, скачущий	Редкий, напряженный	Частый, напряженный	Частый, слабый
Повышено	Повышено пульсовое	Повышено или нормальное	Нормальное или понижено	Снижено
Землисто-серая	Гиперемия или бледная	Гиперемия	Гиперемия, в тяжелых случаях бледная	Часто бронзовая
Чейна — Стокса	Частое, поверхностное	Затрудненное	Затрудненное	Частое
Влажная, липкая	Влажная	Нормальная	Влажная, липкая	Сухая
Снижен	Снижен	Нормальный	Снижен	Снижен
Узкие	Расширены	Анизокория	Узкие	Нормальные
Гиперрефлексия, возможны судороги	Иногда фасцикуляционные подергивания	Клонические и тонические судороги	Снижен	Повышен
Гиперрефлексия	Нормальные или повышены	Повышены	Снижены	Повышены
Часто икота	Иногда рвота, боли в животе и напряжение брюшной стенки	Часто икота	Часто рвота	Часто боли в животе, рвота, напряжение брюшной стенки
Аммиака	Неспецифичен	Неспецифичен	Алкоголя	Неспецифичен

нию в клиническую практику метода лечения диабетической комы низкими дозами инсулина, вводимого путем постоянной внутривенной инфузии или периодических (1 раз в час) внутримышечных инъекций. Для терапии кетоацидоза всегда применяется только простой (кристаллический) инсулин.

В настоящее время существует два рекомендуемых и широко применяемых метода инсулинотерапии с использованием небольших или «малых» доз инсулина.

Лечение диабетической комы введением больших доз инсулина имеет ряд отрицательных моментов, отягощающих и без того критическое состояние больного (возможность развития гипогликемии, гипокалиемии и др.). Присоединение последних может при-

Таблица 8. Лабораторные критерии дифференциальной диагностики различ

Коматозное состояние	Гликемия	Кетонемия	Кетонурия	pH крови
Кетоацидоз	+++	++++	++++	—
Лактат-ацидоз	Н или +	— или +	— или+	—
Гиперосмолярный синдром	++++ (до 100 ммоль/л)	— или +	— или+	Н или —
Почечный ацидоз	Н или +++	— или +	— или +	—
Отравление салицилатами	+ чаще —	— или +	— или +	++++
Гипогликемическая кома	—	— или +	— или +	Н
Церебральная кома	Н или +++ (до 55 ммоль/л)	— или +	— или +	Н

Условные обозначения: Н — норма; + — степень повышения показателя; показатель снижен.

вести к летальному исходу. Поэтому в последние годы метод практически не применяется. Хорошие результаты получены при выведении больных из состояния комы использованием «малых» доз инсулина.

Основанием для применения «малых» доз инсулина с целью лечения кетоацидоза послужили исследования, показавшие, что уровень инсулина в крови 10—20 мЕд/мл ингибирует липолиз, глюконеогенез и гликогенолиз, а концентрация 120—180 мЕд/мл ингибирует кетогенез. Введение инсулина со скоростью 5—10 ЕД/ч создает его концентрацию в крови, необходимую для подавления не только липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, но и кетогенеза.

1. Внутримышечное введение небольших доз инсулина. Больному вводят 20 ЕД простого инсулина внутримышечно (при шоке вводят внутривенно 10 ЕД), а затем каждый час по 5—10 ЕД внутримышечно с одновременным контролем гликемии, глюкозурии и кетонурии. После снижения гликемии до 11—13 ммоль/л переходят на подкожное введение инсулина (можно использовать препараты инсулина средней продолжительности действия). Этот метод проще, дает меньше осложнений, а время выведения больного из коматозного состояния почти не удлиняется по сравнению с классическим методом.

2. Постоянная внутривенная инфузия небольших доз инсулина. Простой инсулин разводят в 0,9 % растворе хлорида натрия и переливают со скоростью 5—10 (реже 10—15) ЕД/ч. Перед началом инфузии рекомендуется одномоментно внутривенно ввести 10 ЕД инсулина. Необходимая доза инсулина для постоянной инфузии в течение часа составляет 0,05—0,1 ЕД/кг.

Концентрация HCO_3 в плазме крови	Натриемия	Концентрация мочевины в крови	Концентрация лактата в крови	Осмолярность плазмы	Дефицит анионов
—	— или Н	+++	+	+	Менее 18 ммоль/л
—	— или Н	Н или +++	++++	Н	+++ (более 20 ммоль/л)
Н	Н или +++	Н или +++	Н	++++ 350—500 мосм/л)	Нет или незначительный
—	— или Н	++++	Н	Н или +	Нет
++++	Н или ++	Н или +	Н	Н	»
Н	Н	Н	Н	Н	»
Н	Н или +	Н или +	Н или +	Н или +	»

Для предупреждения адсорбции инсулина элементами системы (флакон, полиэфирные трубки) необходимо перед началом инфузии промыть систему 50—100 мл изотонического раствора хлорида натрия, содержащего 7 мл 25 % раствора альбумина человека, или в инфузируемый 0,85 % раствор хлорида натрия добавить сывороточный альбумин человека из расчета 0,5—1,5 г/100 мл.

Когда гликемия снижается до 11—13 ммоль/л, переходят к подкожному введению инсулина небольшими дозами (4—6 ЕД) каждые 2—4 ч или уменьшают скорость инфузии инсулина до 4—6 ЕД/ч. Контроль гликемии, газов и электролитов крови, а также глюкозурии и кетонурии осуществляется каждый час. Если к концу первого часа инфузии уровень гликемии не снизится на 10 % от исходного, необходимо повторить одномоментное введение 10 ЕД инсулина и продолжить внутривенную инфузию с той же скоростью или увеличить скорость инфузии инсулина до 12—15 ЕД/ч.

Независимо от метода инсулинотерапии после снижения гипергликемии до 11—13 ммоль/л вместо 0,9 % раствора хлорида натрия начинают внутривенную инфузию 5 % раствора глюкозы, которая необходима для восстановления запасов гликогена в организме и предупреждения гипогликемии.

Внутривенная инфузионная инсулинотерапия со скоростью 8—10 ЕД/ч, по данным ряда ученых, имеет неоспоримые преимущества по сравнению с другими методами инсулинотерапии диабетической комы. Убедительным аргументом в пользу инсулинотерапии малыми дозами являются статистические исследования, в которых проанализированы результаты лечения диабетической комы с помощью классической и инфузионной (малыми дозами)

инсулинотерапии за 10-летний период (1968—1978). Показано, что за последние 5 лет в связи с совершенствованием методов лечения комы, в том числе благодаря применению инфузионной инсулинотерапии малыми дозами, летальность при диабетическом кетоацидозе снизилась вдвое, а при гиперсмолярной коме — в несколько раз.

Восстановление дефицита воды и электролитов. В зависимости от патогенетической разновидности диабетической комы и от особенностей конкретного случая инфузионная терапия и меры по коррекции электролитных и кислотно-основных нарушений существенно различаются. Вариации касаются объема, скорости введения, состава вливаемого раствора, момента начала введения препаратов калия и других элементов. При этом наиболее сложным и спорным является вопрос о применении гидрокарбоната, в особенности для лечения кетоацидоза.

Дефицит внутри- и внеклеточной жидкости у больных с диабетическим кетоацидозом и гиперосмолярным синдромом составляет от 10 до 25 % от массы тела, т. е. примерно 6—10 л. Восстановить его очень быстро невозможно, так как гипергидратация вместе с быстрым снижением гликемии может привести к острой левожелудочковой недостаточности, отеку легких и мозга. Поэтому в течение первого часа можно ввести не более 1 л жидкости; следующий литр нужно вливать в течение 2 ч, а третий литр — уже в течение 3 ч. В дальнейшем по мере восстановления гемодинамических показателей скорость инфузии снижается. Более интенсивная внутривенная инфузия жидкости допустима только под непрерывным контролем за центральным венозным давлением (ЦВД) с помощью постоянного венозного катетера, особенно у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, а также при инфаркте миокарда.

При резком падении артериального давления (ниже 80 мм рт. ст.) рекомендуется немедленное переливание цельной крови (или плазмы), а затем инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия со скоростью 1 л в первые 30 мин и еще 1 л за последующий час.

При кетоацидотической коме для регидратации обычно применяют изотонический раствор хлорида натрия, так как наступающее в процессе его инфузии некоторое повышение натриемии компенсирует происходящее одновременно в результате инсулинотерапии и регидратации снижение гипергликемии и осмотического давления плазмы, что служит профилактикой отека мозга. Однако, когда гипернатриемия достигает 155 ммоль/л, целесообразнее применять для этих целей гипотонический (0,45 %) раствор хлорида натрия. Учитывая, что гиперосмолярная кома сопровождается большим, чем кетоацидоз, дефицитом свободной жидкости, следует пользоваться гипотоническим раствором хлорида натрия. Массивное переливание гипотонического раствора способствует развитию отека мозга, хотя при гиперосмолярной коме это осложнение наблюдается реже, чем при кетоацидозе.

Следует помнить еще об одном осложнении массивной внутривенной инфузии гипотонических растворов — внутрисосудистом гемолизе, поэтому не рекомендуется использовать растворы с концентрацией, меньшей чем 0,45 % раствор хлорида натрия.

При обоих видах комы после снижения гликемии до 11—15 ммоль/л (200—270 мг %) раствор хлорида натрия заменяют 5 % раствором глюкозы, скорость инфузии которого зависит от гемодинамического статуса на данный момент.

Следующим важнейшим разделом комплексного лечения диабетической комы является **коррекция электролитных нарушений, главным образом дефицита ионов** K^+. Тяжесть и даже фатальный характер осложнений, связанных с недостатком калия, к которым прежде всего относятся нарушение внутрисердечной проводимости с блокадой сердца, слабость или паралич интеркостальных мышц с асфиксией, атония желудочно-кишечного тракта с паралитической непроходимостью кишечника, диктуют необходимость срочного устранения этого недостатка.

Дефицит калия при диабетическом кетоацидозе или гиперосмолярном синдроме составляет от 300 до 1000 ммоль (1 г хлорида калия = 13,4 ммоль). В то же время в крови больного исходный уровень до начала лечения очень редко бывает сниженным или нормальным. Обычно он повышен. Регидратация, уменьшение гипергликемии и ацидоза способствуют быстрому возврату ионов K^+ в клетки, в связи с чем их концентрация в крови начинает быстро снижаться. Если даже взять за основу минимальный дефицит K^+, равный 300 ммоль, то для возмещения этого дефицита потребуется перелить не менее 600 ммоль, так как значительное количество (до 70 %) вводимого калия в первые сутки теряется с мочой.

Для успешного лечения диабетической комы достаточно поддерживать калиемию в нормальных пределах — 4—5 ммоль/л. Именно этот показатель служит индикатором как для момента начала, так и для интенсивности внутривенной инфузии раствора хлорида калия. Если уровень калия в сыворотке крови выше 5 ммоль/л, скорость его инфузии составляет 8 ммоль/ч, если уровень калия ниже 4 ммоль/л, то скорость внутривенной инфузии его увеличивают до 15—20 ммоль/ч. К сожалению, чаще, несмотря на заместительную инфузионную калиевую терапию со скоростью 15—20 ммоль/ч, в процессе лечения диабетической комы развивается на гипер-, а гипокалиемия, т. е. уровень калия в крови опускается ниже 4 ммоль/л. В этом случае скорость инфузии раствора хлорида калия увеличивают до 40—50 ммоль/ч.

В большинстве случаев диабетической комы необходимость введения препаратов калия возникает спустя 3—4 ч после [illegible] регидратации и инсулинотерапии. Но основным критерием [illegible] начала инфузионной калиевой терапии являются исследо[illegible] исходного уровня и результаты последующих (каждые 1[illegible] определений калиемии. Если концентрация калия в крови [illegible]

ного при поступлении в клинику окажется нормальной, а тем более пониженной, внутривенную инфузию хлорида калия следует начинать одновременно с инфузионной и инсулиновой терапией, поскольку и та и другая быстро устраняют калиемию. Особенно быстро гипокалиемия развивается в ходе бикарбонатной терапии кето- и лактат-ацидоза, поэтому, даже если в момент начала инфузии бикарбоната имеется гиперкалиемия, целесообразно к каждым 100 ммоль щелочи добавлять 13—20 ммоль калия.

Показательно, что инфузионная инсулинотерапия малыми дозами при условии своевременного начала заместительной калиевой терапии со скоростью 15—20 ммоль/ч почти никогда не сопровождается развитием гипокалиемии, причем в первые сутки редко возникает необходимость возмещения более 200 ммоль калия. Это обстоятельство важно с практической точки зрения, так как быстрая трансфузия высококонцентрированных растворов хлорида калия постоянно вызывает резкую боль и спазм вены, в которую вливается раствор. Желательно как можно раньше перейти на прием калия внутрь, что является надежной профилактикой его передозировки. Разумеется, при тяжелом дефиците калия, даже если больной в сознании и отсутствует парез желудочно-кишечного тракта, прием внутрь будет недостаточным и не сможет адекватно компенсировать дефицит. Однако, если есть возможность, часть калиевого дефицита нужно стремиться восполнить перорально, в том числе с помощью богатых калием пищевых продуктов (апельсиновый сок, мясной бульон). Если к концу 1-х — началу 2-х суток лечения диабетической комы с помощью приема внутрь препаратов калия и богатой им диеты удается стабильно поддерживать концентрацию калия крови в нормальных пределах, полное устранение дефицита калия можно осуществлять постепенно, в течение нескольких дней.

Коррекция кислотно-основных нарушений. Выше указывалось, что многие клинические проявления диабетической комы — следствие наличия ацидоза, поэтому устранение его при этом состоянии является важной задачей лечения. Следует учитывать, что адекватная терапия кетоацидоза ликвидирует условия, при которых отмечается гиперпродукция кетоновых тел и лактата, а при сохраненной функции почек канальцевая эндогенная продукция гидрокарбонатных ионов быстро приводит к восполнению дефицита оснований и к устранению ацидоза.

Однако, если pH артериальной крови снижается до 7,0 и ниже, а концентрация гидрокарбоната в сыворотке крови становится меньше 10 ммоль/л (при норме 20—24 ммоль/л), что представляет угрозу для жизни больного, необходима парентеральная инфузия раствора гидрокарбоната натрия. Применяя его, необходимо помнить, что гидрокарбонат натрия нельзя вводить струйно, так как может наступить смерть вследствие быстрой гипокалиемии. Если pH крови достигает 7,0, то в течение часа вводят 80—100 ммоль гидрокарбоната натрия. Для облегчения подсчета удобнее пользоваться 4,25 % и 8,5 % растворами гидрокарбоната натрия, в

1 мл которых соответственно содержится 0,5 и 1 ммоль гидрокарбонатных ионов. Для предупреждения возможной гипокалиемии на каждые 100 ммоль гидрокарбоната дополнительно вводят 13—20 ммоль калия. Кроме того, слишком быстрая коррекция ацидоза вызывает гипоксию тканей, так как нарушает диссоциацию оксигемоглобина, подавляя активность эритроцитарного субстрата 2,3-дифосфоглицерата, уровень которого при диабете и без того снижен.

Сопровождающий диабетическую кому дефицит неорганического и органического фосфора усугубляется в процессе инсулинотерапии. Восполнение недостатка фосфора (главным образом неорганического) — очень важная и срочная задача, так как ионы P^{2+} участвуют в процессах утилизации глюкозы, образования макроэргических связей и в транспорте кислорода к тканям. Дефицит неорганического и органического фосфора при диабетической коме ведет к снижению содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, который восстанавливается очень медленно (только на 5-й день после успешного лечения комы). В то же время недостаток этого субстрата снижает диссоциацию оксигемоглобина и ухудшает снабжение тканей кислородом. Поэтому заместительную терапию фосфорсодержащими препаратами нужно начинать в ранней стадии лечения диабетической комы, одновременно с калиевой терапией. С этой целью можно использовать комплексный препарат моно- или бифосфат калия (см. далее).

Восстановление запасов глюкозы в организме является заключительным этапом лечения диабетической комы. Как указано выше, при снижении гликемии до 11,1—13,9 ммоль/л (200—250 мг %), а по рекомендации некоторых авторов до 13,9—16,7 ммоль/л (250—300 мг %) одновременно с резким уменьшением дозы инсулина приступают к внутривенной инфузии 5 % раствора глюкозы. Инсулинотерапию в дальнейшем проводят лишь в комплексе с введением глюкозы. До тех пор пока гликемия остается выше 10—11 ммоль/л (180—200 мг %), на каждые 100 мл 5 % раствора глюкозы добавляют 2—3 ЕД инсулина, а при гликемии ниже 10 ммоль/л — не более 1 ЕД. Вливание изотонического раствора глюкозы производят со скоростью 500 мл за 4—6 ч; при этом количество введенной глюкозы за сутки должно составить 100—150 г. При соответствующем лабораторном контроле этот режим комплексной глюкозоинсулиновой терапии позволяет поддерживать стабильную концентрацию глюкозы в крови на уровне 9—10 ммоль/л (160—180 мг %) в течение длительного времени. Продолжается и заместительная калиевая терапия по схеме, приведенной ранее.

В различных руководствах прошлых лет рекомендуется применять инфузию растворов фруктозы в период, когда при диабетической коме начинают восполнять углеводные запасы. Эта рекомендация ошибочна, так как введение фруктозы, более 50 % которой превращается в лактат, провоцирует переход кетоацидоза или гиперосмолярного синдрома в лактат-ацидоз.

При диабетическом кетоацидозе в этой фазе рекомендуется вместо изотонического раствора глюкозы пользоваться раствором Бутлерова ($NaCl$ 1,17 г, K_2HPO_4 0,87 г, KCl 1,49 г, $MgCl_2$ 0,24 г, глюкозы 50 г, воды дистиллированной до 1 л, Na 20 ммоль/л, K 30 ммоль/л, Cl 45 ммоль/л, PO_4 10 ммоль/л, Mg 5 ммоль/л). Раствор Бутлерова переливают внутривенно со скоростью 500 мл за 4 ч. Ингредиенты, входящие в раствор, способствуют восстановлению одновременно энергетического и электролитного баланса.

В комплексном лечении диабетической комы одновременно с патогенетической терапией нужно осуществлять мероприятия, направленные на устранение тех факторов, которые вызвали декомпенсацию диабета, а также возникших уже в процессе декомпенсации, но усугубляющих ее. Это прежде всего антибиотикотерапия инфекционных островоспалительных заболеваний, лечение шока, гемотрансфузия при анемии, оксигенотерапия и управляемая ИВЛ при гипоксии. Олигурия служит показанием к внутривенному введению 50—100 мг фуросемида. Перитонеальный диализ или гемодиализ проводится больным, у которых гиперосмолярная кома сопровождается нарастающей почечной недостаточностью. В связи с выраженной склонностью к коагулопатиям всем больным с кетоацидотической и гиперосмолярной комой назначается профилактическая гепаринотерапия: до 5000 ЕД гепарина 4 раза в день сначала внутривенно, затем внутримышечно под контролем показателей свертываемости крови.

Упорная рвота, как правило, сопровождающая диабетический кетоацидоз, опасна не только тем, что она усугубляет водно-электролитные нарушения, но и угрозой аспирации рвотных масс. Поэтому в начале лечения недостаточно ограничиться промыванием желудка, а лучше через нос ввести постоянный желудочный зонд.

Основные принципы лечения гиперосмолярной комы те же, что и при кетоацидотической коме. В связи с тем что при гиперосмолярной коме отсутствует ацидоз, отпадает необходимость инфузии щелочных растворов. Наличие гиперосмолярности требует применения для регидратации организма не изотонического раствора, а 0,45 % или 0,6 % раствора хлорида натрия. Общее количество жидкости, вводимое путем внутривенной инфузии, больше, чем при кетоацидозе, так как дегидратация организма при гиперосмолярной коме значительно выше, чем при диабетической. Считается, что за первые 24 ч больному, находящемуся в гиперосмолярной коме, необходимо ввести около 8 л жидкости и лишь небольшому числу больных — несколько больше, до 10 л. Режим введения жидкости должен быть таким, чтобы за первые 2—3 ч лечения было введено около 3 л жидкости; в дальнейшем скорость инфузии снижается. В период внутривенного введения жидкости необходим контроль за центральным венозным давлением.

Инсулинотерапия гиперосмолярной комы ведется следующими

способами. 1. Традиционный метод — введение больших доз инсулина. (В настоящее время данный метод почти не применяется, так как вследствие малой эффективности и наличию возможных осложнений он уступает методу инсулинотерапии небольшими дозами инсулина). На фоне инфузии 0,45 % раствора хлорида натрия вводят 25 ЕД инсулина внутривенно и 25—30 ЕД внутримышечно (ввиду резкой дегидратации инсулин из подкожной жировой клетчатки всасывается плохо). При артериальной гипотонии инсулин вводят только внутривенно. В дальнейшем инсулин вводят внутримышечно по 25—30 ЕД каждый час. При снижении уровня глюкозы в крови до 13,9 ммоль/л (250 мг/100 мл) вместо инфузии 0,45 %, а затем 0,9 % раствора хлорида натрия переливают 5 % раствор глюкозы. Необходимо учитывать, что при гиперосмолярной коме чувствительность организма к инсулину выше, чем при кетоацидотической коме. Поэтому общее количество вводимого инсулина, необходимое для вывода больного из комы, значительно меньше, чем при диабетической коме. Кроме того, при гликемии ниже 13,9 ммоль/л больше опасность развития гипогликемической комы. Для предупреждения гипокалиемии наряду с инфузией раствора хлорида натрия требует внутривенное введение хлорида калия со скоростью 20—30 ммоль/ч.

2. Инсулинотерапия небольшими дозами инсулина. На фоне инфузии 0,45 % раствора хлорида натрия вводят внутривенно одномоментно 10—12 ЕД инсулина, а далее его вводят со скоростью 5—8 ЕД/ч. При снижении гликемии до 13,9 ммоль/л скорость введения инсулина снижается до 1—3 ЕД/ч. Режим введения глюкозы и калия такой же, как и в случае применения больших доз инсулина.

Учитывая, что гиперосмолярная кома чаще встречается у лиц пожилого возраста, при наличии у них сердечно-сосудистой недостаточности различной степени необходим постоянный мониторный контроль за деятельностью сердца.

Прогноз при гиперосмолярной коме значительно хуже, чем при кетоацидотической. Несмотря на значительный прогресс в лечении гиперосмолярной комы, летальность остается высокой и составляет от 15 до 60 % (в среднем 35—40 %).

Лечение лактатацидотической комы направлено не только на снижение лактатацидемии, но и на коррекцию других метаболических нарушений, поэтому борьба с шоком, анемией, гипоксией становится частью комплексного лечения. В случае уменьшения объема циркулирующей жидкости (кровотечение) и наличия артериальной гипотонии необходимо применить трансфузию плазмы, крови или кровезаменителей. При шоке дополнительно назначают вазопрессорные агенты, однако применение катехоламинов с этой целью противопоказано, так как они влияют на аккумуляцию лактата в организме. Следует назначать изадрин (новодрин, эуспиран, изопротеренол), который оказывает положительное инотропное действие на сердце и вазодилататорное — на периферические сосуды.

Изадрин вводят капельно внутривенно в 5 % растворе глюкозы из расчета 0,5 — 5 мкг (0,0005—0,005 мг) в минуту. Можно применять изадрин и в таблетках по 0,005 г (держать в полости рта до полного растворения).

При сочетании диабетического кетоацидоза и лактат-ацидоза проводится инсулинотерапия. При лактат-ацидозе, развившемся на фоне приема фенформина, инсулинотерапия осуществляется в сочетании с глюкозой.

Проводится интенсивная терапия, направленная на коррекцию ацидоза с помощью инфузии бикарбоната натрия, количество которого в некоторых случаях достигает 2000 — 2300 ммоль. В тех случаях, когда длительная инфузия бикарбоната натрия противопоказана (сердечно-сосудистая недостаточность), коррекция ацидоза осуществляется посредством перитонеального диализа или гемодиализа безлактатным диализатом.

При резко выраженном ацидозе рекомендуется внутривенное одномоментное введение 45 ммоль бикарбоната натрия (45—50 мл 8,5 % раствора бикарбоната). Далее в течение первых 3—4 ч надо ввести до 180 ммоль бикарбоната. Во время инфузии необходимо осуществлять контроль за ЭКГ, содержанием калия, кальция и газов крови, измерять центральное венозное давление.

При сердечно-сосудистой недостаточности или инфаркте миокарда, когда применение бикарбоната натрия противопоказано, для борьбы с ацидозом используется трисамин (триоксиметиламинометан, триоламин, трис-буфер). Трисамин проникает в клетки организма быстрее, чем бикарбонат, и поэтому имеет преимущество перед бикарбонатом натрия, особенно в первые часы лечения резко выраженного ацидоза, когда pH крови ниже 6,9. Трисамин снижает концентрацию водородных ионов и повышает щелочной резерв крови. Вводится внутривенно в виде 3,66 % раствора из расчета около 500 мл раствора в час (около 120 капель в минуту). Максимальная доза препарата не должна превышать 1,5 г на 1 кг массы тела в сутки.

Метиленовый синий также связывает ионы водорода, отнимая их у окисленного кофермента NADH и конвертируя его в NAD, что проявляется снижением образования лактата и преобразованием его в пируват. Вводят метиленовый синий внутривенно в виде 1 % раствора из расчета 1—5 мг на 1 кг массы тела. Эффект наступает через 2—6 ч и продолжается до 14 ч.

Имеются сообщения об успешном лечении лактат-цидоза дихлорацетатом, который активирует пируватдегидрогеназу, вследствие чего увеличивается превращение лактата в пируват.

Прогноз при лактат-ацидозе плохой и смертность составляет около 70—80 %. Однако при лактат-ацидозе, развившемся вследствие приема фенформина, смертность ниже (около 40—50 %).

Прогноз зависит от степени выраженности ацидоза и концентрации лактата в крови. При содержании его более 4 ммоль/л смертность повышается до 90—98 %. Чем успешнее и интенсивнее осуществляется алкалинизация организма, тем лучше прогноз.

Глава VII

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Уровень глюкозы в крови практически здорового человека натощак колеблется от 3,3 до 5,5 ммоль/л (60—100 мг/100 мл) при определении глюкозооксидазным методом. Содержание глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л (40 мг/100 мл) принято называть гипогликемией.

Гипогликемия — обменно-эндокринный синдром, который в известных пределах может рассматриваться как физиологическая реакция, т. е. как фактор регуляции гомеостаза. Клинические симптомы гипогликемического синдрома (головокружение, слабость, усталость, раздражительность, сердцебиение и др.) субъективны, подвержены влиянию эмоциональных факторов, и степень проявления этих симптомов не всегда соответствует «химической» гипогликемии. Тем не менее большинство исследователей подразумевают под истинной гипогликемией синдром, возникающий при снижении концентрации глюкозы в крови или плазме не менее чем на 0,5—1,1 ммоль/л (10—20 мг/100 мл) от нижней границы нормы и сопровождающийся репродуцируемыми и совпадающими по времени с «химической» гипогликемией адренергическими и нейрогликемическими симптомами, развитие которых связано с освобождением адреналина, с одной стороны, и с недостаточным снабжением глюкозой головного мозга — с другой.

Приводим классификацию гипогликемии.

1. *Голодовая гипогликемия (натощак)*

А. С повышением уровня инсулина в крови;

а) органический гиперинсулинизм (инсулинома, гиперплазия β-клеток, β-клеточная карцинома, инсулинома, сочетающаяся с другими аденомами, возникающими из клеток АПУД-системы);
б) экстрапанкреатические опухоли, секретирующие инсулин или инсулиноподобные вещества;
в) функциональный гиперинсулинизм новорожденных, родившихся от матерей, страдающих диабетом;
г) аутоиммунная гипогликемия;
д) эритробластоз плода.

Б. Без повышения уровня инсулина в крови:

а) врожденные энзимопатии — гликогеноз I типа (дефицит глюкозо-6-фосфатазы), гликогеноз III типа (дефицит амило-1,6-глюкозидазы), гликогеноз IV типа (дефицинт фосфорилазы печени), дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы:
б) недостаточность контринсулярных гормонов: АКТГ и глюкокортикоидов (гипопитуитаризм и болезнь Аддисона), глюкагона, катехоламинов, гормонов щитовидной железы (гипотироз), СТГ (гипофизарный нанизм, изолированная недостаточность СТГ);
в) диффузные заболевания печени, хроническая почечная недостаточность;
г) паранеопластические гипогликемии при опухолях внепанкреатической локализации (мезотелиома, карцинома и др.).

II. *Реактивная гипогликемия*

А. С повышением уровня инсулина в крови

1. Гипогликемия, стимулируемая глюкозой:
   - а) состояния после хирургических вмешательств на желудке;
   - б) вегетативная дистония;
   - в) сахарный диабет (начальные стадии).
2. Лейцинстимулируемая гипогликемия (повышение чувствительности В-клеток к лейцину).

Б. Без повышения инсулина в крови:

- а) галактоземия (дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы);
- б) врожденная интолерантность к фруктозе (дефицит фруктозо-1-фосфатальдолазы);
- в) недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы.

III. *Гипогликемия экзогенной природы*

1. Ятрогенная гипогликемия, вызванная введением инсулина или приемом избыточного количества сахароснижающих препаратов или развившаяся вследствие повышения чувствительности к указанным препаратам.
2. Этаноловая гипогликемия.
3. Гипогликемия вследствие приема салицилатов, сульфаниламидов, некоторых антибиотиков (окситетрациклин) и других лекарственных препаратов.

ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Этиология и патогенез. Развитие гипогликемии при инсулиномах или гиперплазии В-клеток связано с избыточной секрецией эндогенного инсулина. Остается спорным вопрос о существовании такой формы гиперинсулинизма, как гиперплазия В-клеток. Многие авторы считают, что случаи, расцениваемые как гиперплазия, в действительности представляют собой множественный микроаденоматоз В-клеток или солитарную аденому (менее 1 мм в диаметре), обнаружить которую не всегда удается даже в резецированном участке поджелудочной железы.

Инсулиномы чаще встречаются в возрасте 30—60 лет, однако наличие такой опухоли у детей не является исключением. В 90 % случаев аденомы доброкачественные, достигают в диаметре 1—2 см и локализуются в области головки, тела или хвоста поджелудочной железы. В 10—12 % случаев инсулиномы являются злокачественными, хотя гистологические критерии такого роста отсутствуют и лишь наличие метастазов (чаще всего в печень) подтверждает злокачественный характер опухоли. Первыми клиническими признаками злокачественной инсулиномы являются приступы гипогликемии, частота и степень выраженности которых могут быстро возрастать, что заставляет заподозрить злокачественный характер опухоли.

В 5 % случаев наблюдается внепанкреатическое расположение инсулином. Они локализуются в желудке, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и поперечной ободочной кишке, в малом сальнике, реже в желчном пузыре и желчевыводящих путях. Множе-

ственные доброкачественные инсулиномы чаще всего выявляются при множественном эндокринном аденоматозе (МЭА I — синдром Вермера — аденоматоз или аденома щитовидной железы, околощитовидных желез, гипофиза, поджелудочной железы; МЭА II — синдром Сиппла — медуллярный рак щитовидной железы, аденома околощитовидных желез, феохромоцитома; МЭА III — медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, ганглионеврома). Указанные синдромы наследуются по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью.

Применительно к проблеме гипогликемии синдром Вермера представляет наибольший интерес, хотя симптоматическая гипогликемия иногда наблюдается и при синдроме Сиппла. Чаще всего в клинической картине синдрома Вермера превалируют симптомы гиперпаратироза или симптомы, связанные с аденомами (гиперплазией) тех или других клеток островков Лангерганса. Аденомы поджелудочной железы, развивающиеся в рамках синдрома Вермера, обычно секретируют инсулин или гастрин, редко глюкагон, поэтому клинически чаще всего у таких больных наблюдаются гипогликемические пароксизмы и синдром Золлингера — Эллисона.

Патогенез гипогликемии, связанной с гиперплазией или аденоматозом ß-клеток, не нуждается в разъяснении. Синдром Золлингера — Эллисона обусловлен гиперсекрецией гастрина, что сопровождается избыточной секрецией желудочного сока с высокой кислотностью, а клинически характеризуется частой рвотой, диареей, гастродуоденальными язвами с упорным течением, выраженными болевыми симптомами и склонностью к кровотечениям и перфорации.

Реже аденомы островков Лангерганса развиваются из так называемых d-клеток и продуцируют секретин, биогенные амины (обычно серотонин), очень редко АКТГ, МСГ и другие субстанции (кальцитонин, вазоактивный кишечный пептид, соматостатин). Избыток секретина сопровождается синдромом панкреатической холеры (синдром водной диареи) с дегидратацией, ахлоргидрией, гипокалиемией, гиповолемией и метаболическим ацидозом. Секретинпродуцирующие панкреатические аденомы вызывают эктопированный псевдокарциноидный синдром.

Следует подчеркнуть, что при множественном эндокринном аденоматозе гипогликемический синдром может быть связан не только с ß-клеточными аденомами, т. е. не только с гиперсекрецией инсулина. Было показано, например, что при карциноидном синдроме с гипогликемическими пароксизмами концентрация иммунореактивного инсулина в плазме крови иногда остается в пределах нормы и даже бывает пониженной. Это позволило предположить, что биогенные амины, а также другие желудочно-кишечные гормоны влияют на уровень гликемии, усиливая глюкозотропный эффект инсулина в тканях. Таким образом, гипогликемия у больных с МЭА (который может протекать бессимптомно) является одним из самых частых синдромов, поэтому необходимо целена-

временно обнаруживать гипогликемию при различных типичных для МЭА I и МЭА II эндокринопатиях.

Клиническая картина. Инсулинома сопровождается приступами гипогликемии. Ранее указывалось, что группа симптомов гипогликемии: раздражительность, слабость, чувство голода, потливость, бледность кожных покровов, тремор, сердцебиение, боли в области сердца, иногда с иррадиацией в левое плечо и лопатку, головная боль, ухудшение зрения — обусловлена высвобождением адреналина. В нормальных условиях гипогликемия вызывает немедленное высвобождение катехоламинов, которые обусловливают развитие перечисленных симптомов. Катехоламины, увеличивая распад гликогена с высвобождением глюкозы, способствуют нормализации содержания глюкозы в крови. Наряду с этим гипогликемия угнетает секрецию инсулина. Однако при наличии инсулиномы, которая функционирует автономно, несмотря на гипогликемию, продолжается секреция инсулина, что является причиной дальнейшего снижения уровня глюкозы в крови и развития симптомов так называемой нейрогликопении — психического возбуждения, неспособности сконцентрировать внимание, агрессивности, негативизма, нетерпеливости, тревоги, дезориентации, ретроградной амнезии или делирия. Наряду с перечисленными признаками появляется неврологическая симптоматика: диплопия и другие глазные симптомы, головная боль, дизартрия, афазия, онемение губ и кончика языка. Мышечный тонус повышен, возможно наличие гиперрефлексии и даже признаки гемиплегии, моноплегии или параплегии. В дальнейшем наступает потеря сознания, появляются клонические и тонические судороги, может развиться кома, сопровождающаяся гипорефлексией, поверхностным дыханием, мышечной атонией; реакция зрачков на свет отсутствует, температура тела снижается. Глубокая кома ведет к смерти или необратимым повреждениям ЦНС (дегенерация и некроз кортикальных клеток мозга). Частые приступы гипогликемии приводят к изменению личности, и на практике нередко встречаются случаи, когда больные с инсулиномой госпитализируются сначала в психиатрическое отделение и лишь после клинического обследования удается установить правильный диагноз.

Следует подчеркнуть воможность развития в период гипогликемии нарушения питания миокарда вплоть до инфаркта, особенно у лиц преклонного возраста.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Органический гиперинсулинизм (инсулинома) необходимо отличать от других видов гипогликемии (см. классификацию, приведенную ранее). Определение уровня глюкозы натощак или во время приступа гипогликемии позволяет выявить концентрацию глюкозы ниже 2,7 ммоль/л (50 мг/100 мл). Уровень иммунореактивного инсулина, С-пептида и проинсулина в сыворотке крови повышен натощак и особенно во время приступа гипогликемии.

Среди функциональных проб, применяемых для диагностики инсулиномы, наиболее распространены п р о б а с г о л о д а н и-

ем (от 24 до 72 ч), пробы с введением толбутамида (1 г внутривенно), лейцина (200 мг на 1 кг массы тела per os или внутривенно), глюкагона (1 мг внутривенно). При инсулиноме в период проведения пробы с голоданием в течение первых 24 ч, как правило, развивается приступ гипогликемии, во время которого выявляется снижение уровня глюкозы на фоне повышения инсулина и С-пептида в крови.

Прием лейцина, введение толбутамтда и глюкагона вызывают усиление секреции инсулина и повышение содержания его в крови в 10 раз и более по сравнению с исходным уровнем. Одновременно наблюдается снижение концентрации глюкозы в крови, которое у больных инсулиномой выражено резче по сравнению со здоровыми людьми.

Наряду с этими пробами применяется тест с введением инсулина рыб. Гипогликемия, которая развивается после введения такого инсулина, в норме угнетает эндогенную секрецию инсулина, тогда как у больных с инсулиномой, несмотря на гипогликемию, секреция инсулина и С-пептида остается повышенной. Инсулин рыб не связывается с антителами к инсулину человека или животных и поэтому не влияет на результаты радиоиммунологического определения инсулина в крови.

В последнее время для диагностики инсулиномы предложены дополнительные пробы, например проба с соматостатином, введение которого у практически здорового человека приводит к угнетению секреции инсулина, индуцированного введением толбутамида. У больного с инсулиномой, несмотря на введение соматостатина, секреция инсулина остается повышенной.

Кроме того, инфузия глюконата кальция или этанола стимулирует высвобождение инсулина и у больных с инсулиномой способствует развитию гипогликемии.

Для определения локализации инсулиномы применяются ангиография и фотосцинтиграфия поджелудочной железы. Однако с помощью этих методов не всегда удается выявить аденому (небольшие размеры инсулиномы, внепанкреатическая ее локализация).

Лечение. Острый приступ гипогликемии купируется внутривенным введением 40—60 мл 40 % раствора глюкозы.

Во всех случаях инсулином показано хирургическое лечение. Если по какой-либо причине операция откладывается или если инсулиному не удалось обнаружить во время вмешательства, проводят лечение диазоксидом — производным тиазидовых препаратов. Диазоксид при длительном применении способствует задержке жидкости. Во время операции необходимо принять меры для поддержания содержания глюкозы в пределах нормы, для чего производится инфузия раствора глюкозы. После удаления инсулиномы уровень глюкозы в крови может резко повыситься, достигая высоких значений, что диктует использование инсулина в течение 5—7 дней. Это состояние, возможно, связано с временной «нечувствительностью» инсулиновых рецепторов или с уменьшением их

количества в период заболевания и восстановления в послеоперационном периоде.

В случае отсутствия эффекта после операции рекомендуется терапия диазоксидом, который способствует повышению уровня глюкозы в крови путем угнетения высвобождения инсулина поджелудочной железой, а также внепанкреатическим механизмом (мобилизация гликогена печени). Диазоксид назначается в дозе 150—450 мг, иногда до 600—1000 мг в сутки.

При подтверждении злокачественного характера инсулиномы показано лечение стрептозоцином в дозе 0,6—1,0 г на 1 $м^2$ поверхности тела в течение недели (курсовая доза до 4 $г/м^2$). В последние годы появились сообщения об успешном применении при этом 5-фторурацила и веропамила.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ

Голодовая гипогликемия часто встречается при различных внепанкреатических опухолях (саркомы, фибросаркомы, фибромы ретроперитонеального пространства, области малого таза или расположенные в грудной полости). Такие опухоли растут медленно и могут достигать больших размеров. Развитие гипогликемии в этих случаях связано с повышенной утилизацией глюкозы опухолями или, возможно, с секрецией такими опухолями инсулиноподобных веществ и соматомединов. Кроме того, снижение уровня глюкозы может наблюдаться и при отсутствии повышения инсулина или инсулиноподобной активности вследствие нарушения (снижения) высвобождения глюкагона.

Описаны больные, страдающие гипогликемией, у которых в сыворотке крови были обнаружены антитела к инсулину, причем эти больные никогда не получали инсулина. Развитие гипогликемии связано с периодическим высвобождением свободного инсулина из комплекса инсулин — антитело. Определение уровня С-пептида в крови вне гипогликемического приступа выявляет при этом низкую его концентрацию, что указывает на угнетение секреции инсулина поджелудочной железой.

Транзиторная гипогликемия встречается и при эритробластозе плода. Внутриутробный гемолиз эритроцитов при этой патологии сопровождается усиленным разрушением инсулина, что в свою очередь вызывает компенсаторную гиперплазию и гиперфункцию островков Лангерганса у плода. В постнатальном периоде после обменной гемотрансфузии гемолиз эритроцитов, а следовательно, и распад инсулина уменьшаются, в то время как гиперсекреция инсулина еще некоторое время сохраняется и вызывает гипогликемию.

Примерно такой же патогенез имеет постнатальная гипогликемия младенцев, родившихся от матерей, больных диабетом. Внутриутробная гиперплазия β-клеток плода возникает в ответ на инсулиновую недостаточность и гипергликемию у мате-

ри, что после рождения сопровождается транзиторной гиперинсулинемией и гипогликемией, которая развивается через несколько часов после рождения.

Гликогеноз I типа, развитие которого связано с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы, сопровождается и гипогликемией и ацидозом различной степени. Гипогликемия развивается у новорожденных с первых дней жизни и в случае поздней диагностики приводит к смерти. Следует подчеркнуть, что у новорождённых иногда даже глубокая гипогликемия протекает бессимптомно в связи с тем, что мозг новорожденного способен утилизировать кетоновые тела. При менее выраженном дефиците глюкозо-6-фосфатазы больные могут достигать юношеского возраста. Характерные черты заболевания: низкорослость, большой живот вследствие увеличения печени, тенденция к геморрагиям, экссудативные ксантомы, липидоз сетчатки, увеличение почек, низкий уровень сахара в крови натощак.

Высокое содержание лактата и пирувата в крови является отражением нарушенного гликогенеза и глюконеогенеза. Уровень фосфолипидов, триглицеридов и холестерина в крови повышен. Диагноз подтверждается биопсией печени: выявляется низкая активность (отсутствие или менее 10 %) глюкозо-6-фосфатазы. При этом заболевании отмечается аутосомно-рецессивный тип наследования.

Дефицит амило-1,6-глюкозидазы встречается также достаточно редко. Клиническая картина заболевания идентична описанной выше, однако симптомы заболевания более умеренны, чем при дефиците глюкозо-6-фосфатазы. Гипогликемия и гепатомегалия развиваются в более позднем возрасте. Помогает в диагностике заболевания наличие повышенного уровня холестерина и сниженного содержания сахара в крови, а также гистохимическое исследование биоптата печени.

Недостаточность фосфорилазы проявляется гипогликемией натощак, но другие симптомы, характерные для двух описанных выше заболеваний, выражены мало. Выявляются гепатомегалия вследствие накопления гликогена. Снижение фосфорилазы наблюдается не только в печени, но и в лейкоцитах.

Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы проявляется гипогликемией, лактатацидемией и кетонемией. Наследование заболевания происходит по аутосомно-рецессивному типу. Гипогликемия и ацидоз легко выявляются при голодании или с помощью диеты с избытком жира. Диета, содержащая фруктозу или сорбитол, может вызвать гипогликемию. Диагноз верифицируется с помощью энзимологического исследования, устанавливающего недостаток фруктозо-1,6-бисфосфатазы в печени, лейкоцитах или слизистой оболочке кишечника.

Недостаточность контринсулярных гормонов (АКТГ, кортизол, глюкагон, тироидные гормоны, СТГ, катехоламины) сопровождается снижением уровня глюкозы в крови, а иногда и гипогликемией, которые являются следствием угнетения процесса глюконеоге-

мия. Гипогликемия натощак часто встречается при болезни Аддисона, гипотирозе, адреногенитальном синдроме, пангипопитуитаризме или изолированной недостаточности СТГ и АКТГ, синдроме Шиена.

Диффузные поражения паренхимы печени (вирусный гепатит, цирроз, рак печени), **а также** нарушение функции печени при застойной сердечной недостаточности и хроническая почечная недостаточность (недостаточность глюконеогенеза, реже почечная глюкозурия) иногда сопровождаются гипогликемией.

Реактивная гипогликемия обусловлена различными механизмами. Глюкоза является стимулятором высвобождения инсулина. Ускорение абсорбции глюкозы из желудочно-кишечного тракта приводит к неконтролируемой секреции инсулина и гипогликемии. Следует различать *раннюю реактивную гипогликемию*, возникающую иногда после гастрэктомии, гастроеюностомии, дренирующих операций с ваготомией и некоторых других хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, и *позднюю реактивную гипогликемию*, наблюдаемую в начальных стадиях сахарного диабета.

После перечисленных хирургических операций наблюдается ускоренное поступление богатой углеводами пищи или глюкозы в тонкую кишку в связи с отсутствием или нарушением пилорической функции, благодаря которой в нормальных условиях во время выполнения глюкозотолерантного теста в течение первого часа в тонкую кишку поступает только 50 % принятой глюкозы. Углеводы пищи или глюкоза быстро абсорбируются в кровь, где в короткий промежуток времени концентрация глюкозы вначале резко повышается (обычно более 11,1 ммоль/л), а затем быстро снижается до гипогликемического уровня. Гипогликемия развивается через $1^1/_2$—3 ч после приема глюкозы и сопровождается выраженными адренергическими симптомами, однако встречается, хотя и редко, описание при этом и нейрогликопенических симптомов. Следует подчеркнуть, что гипогликемия у этих больных развивается после приема глюкозы внутрь и отсутствует при внутривенном введении такого же количества глюкозы. Снижение уровня глюкозы в этих условиях обусловливается стимуляцией секреции инсулина желудочно-кишечными гормонами (желудочный ингибиторный полипептид, секретин и др.).

Гипогликемию ранней фазы следует отличать от *демпинг-синдрома*, который изредка развивается у больных, перенесших такие же операции. Истинный демпинг-синдром в отличие от гипогликемии ранней фазы развивается в первые 60 мин после еды у больных, перенесших операцию по Бильрот II. Он вызывается растяжением тощей кишки вследствие быстрого повышения осмотического давления в ее просвете. В связи с этим происходит массивное перемещение жидкости из сосудистого русла в просвет кишки, что приводит к уменьшению объема плазмы, повышению концентрации альбумина и гематокрита при отсутствии гипоглике-

ми. Одновременно усиливается секреция биогенных аминов (серотонин, кинины и др.).

Клинически синдром проявляется чувством тяжести и распирания в эпигастрии, тошнотой, рвотой, слабостью, тремором, выраженной вегетососудистой реакцией (бледность, тахикардия, сильная потливость и т. д.).

Таким образом, ранняя реактивная гипогликемия вызывается недостаточной компенсаторной функцией печени во время гипогликемической фазы глюкозотолерантного теста (или соответствующей фазы после приема пищи). Справедливость данной теории подтверждается тем, что назначение таким больным панкреатического глюкагона перед приемом пищи или ГТТ предупреждает развитие гипогликемии.

В противоположность распространенному представлению об относительной доброкачественности постхирургической и идиопатической реактивной гипогликемий ранней фазы исследования последних лет с непреложностью показали, что они являются причиной частых повторных обмороков и даже комы с последующим развитием у таких больных органических и нервно-психических синдромов. Поэтому важны своевременные диагностика и терапия таких состояний.

Поздняя реактивная гипогликемия характерна для ранней стадии ИНЗД (нарушенная толерантность к глюкозе) и развивается, как уже указывалось, спустя 3—5 ч после еды или приема глюкозы.

Исследования показали, что при ИНЗД отсутствует или снижена первая фаза секреции инсулина и в ответ на нагрузку глюкозой или прием углеводистой пищи пик секреции инсулина приходится на более позднее время, т. е. на период, когда глюкоза в крови достигает уже нормального уровня.

Частой причиной гипогликемических состояний является вегетативная (вегетососудистая) дистония. В основе развивающихся при этом так называемых вагоинсулярных пароксизмов лежат дисфункция вегетативной нервной системы с преобладанием гипертонуса блуждающего нерва, а также неадекватная секреция инсулина в ответ на физиологические стимулы.

Гипогликемии, развитие которых связано с недостаточностью ферментов печени (фруктозо-1,6-дифосфатазы, фруктозо-1-фосфатальдолазы галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы), как правило, наблюдаются с младенческого и раннего детского возраста. В случае неполной недостаточности фермента спустя несколько лет возможно самоизлечение, но при нарушениях в системе фруктозотропных ферментов различной силы гипогликемические состояния сохраняются на протяжении всей жизни. Для гипогликемии энзимопатической природы характерны медленное развитие и малая выраженность клинических симптомов. Кроме того, у большинства больных выявляются и другие симптомы: карликовость или задержка роста, катаракта, гепатомегалия, гиперпигмен-

тации, нарушение не только физического, но и умственного развития.

Диагностика ферментодефицитных гипогликемий сложна, и наряду с биохимическими исследованиями крови необходима в некоторых случаях пункция печени с последующим определением соответствующих ферментов с использованием современных иммунохимических и иммунофлюоресцентных методов.

Гипогликемия экзогенной природы встречается значительно чаще, чем считалось ранее. Около 25 лекарственных веществ и токсинов оказывают гипогликемическое действие при сочетании с состоянием, которые сами по себе могут служить причиной гипогликемии (неполноценное питание, заболевания печени, почечная недостаточность и др.). Наиболее часто развитию гипогликемии способствует прием сахароснижающих препаратов сульфанилмочевины (хлорпропамид), а также алкоголь, салицилаты, сульфаниламиды (сульфадимезин), фенформин, окситетрациклин, обзидан (анаприлин, индерал) и др. Прием сахароснижающих препаратов часто сопровождается гипогликемией на фоне хронической почечной недостаточности. У таких больных уменьшаются скорость деградации инсулина в почках, клиренс сахароснижающих неметаболизируемых препаратов (хлорпропамид).

Гипогликемия вследствие избыточного введения экзогенного инсулина — также нередкое явление. При этих состояниях наряду с высоким содержанием иммунореактивного инсулина в крови секреция С-пептида угнетена и уровень его в крови снижен.

Прием алкоголя угнетает глюконеогенез и у больных диабетом, получающих инсулин или сахароснижающие препараты, приводит к гипогликемии, иногда со смертельным исходом. Больному диабетом в состоянии алкогольного опьянения, сопровождающегося потерей сознания, необходимо ввести до 20—40 мл 40 % раствора глюкозы. Такое количество не может привести к гипергликемической коме, но явится средством сохранения жизни в случае гипогликемической комы. Дальнейшее определение уровня сахара в крови позволит правильно построить тактику лечебных мероприятий.

В лечении гипогликемии, вызванной дефицитом соответствующих ферментов, важное место занимает диетотерапия, предусматривающая ограничение калорийности — 107,5 кДж (25 ккал) на 1 кг массы тела и низкое содержание углеводов (не более 100 г с заменой чистых углеводов крахмалом и сложными сахарами). Одновременно диета обогащается белком и осуществляется режим дробного (6—8 раз в сутки) питания, причем все порции равны по калорийности. Иногда на фоне низкоуглеводной, богатой белком диеты наступает ухудшение состояния — учащение и утяжеление гипогликемических приступов, что, по-видимому, связано с аминогенным усилением инсулиновой секреции. Таким больным необходимо повысить содержание углеводов в диете до 150 г в сутки.

При ферментодефицитных гипогликемиях (недостаточность

Г-6-Ф, амино-1,6-глюкозидазы и фосфорилазы) рекомендуются прием пищи каждые 3—4 ч, гормональные препараты, включая цинк-глюкагон, оказывающий пролонгированное действие, кортикостероиды, тироидные гормоны.

При недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатазы следует избегать стрессовых ситуаций, приводящих к усилению катаболических процессов, которые способствуют развитию глубокой гипогликемии. Но если таковая развивается, необходимо немедленное внутривенное вливание глюкозы, так как к гипогликемии быстро присоединяется лактат-ацидоз, а прогноз при таком сочетании очень тяжелый.

Алиментарный гиперинсулинизм и гипогликемия после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте эффективно устраняются антихолинергическими препаратами (0,25 мг атропина за 30 мин до еды) или β-адреноблокаторами (20—40 мг пропранолола перед едой). У некоторых больных с этими разновидностями реактивной гипогликемии хороший результат дает назначение противосудорожного препарата дифенина.

Одним из основных методов не только лечения, но и профилактики острых пароксизмов при многочисленных разновидностях функциональной гипогликемии служит строгое соблюдение диеты (калорийность, состав и режим приема пищи). Этим больным противопоказаны курение, алкоголь, крепкий чай и кофе, острые закуски.

Снижение частоты острых гипогликемических синдромов и их осложнений может быть достигнуто только своевременным распознаванием и проведением необходимых мероприятий (см. выше) у больных, склонных к их развитию.

Глава VIII

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гормоны надпочечников и механизм их действия

Надпочечники — парная эндокринная железа, состоящая из коркового и мозгового вещества.

Корковое вещество (кора надпочечника) формируется на 5-й неделе внутриутробного периода из мезодермальных клеток, расположенных вблизи зачатка половых желез и почек. Мозговое вещество является производным эктодермальных клеток нервного гребешка.

На II месяце внутриутробного периода надпочечники представляют собой образование, которое по размерам превышает почки. Основная часть надпочечника является эмбриональной (фетальной) корой, которая подвергается атрофии и обратному развитию в течение года после рождения.

В постнатальном периоде начинает развиваться постоянная кора надпочечника, в которой к третьему году жизни четко определяются три зоны: клубочковая, прилегающая к капсуле надпочечника, пучковая и сетчатая, граничащая с мозговым слоем. На долю коры приходится около 80 % массы и объема надпочечника.

У взрослого человека надпочечник имеет форму треугольника размером 4×2×0,3 см и массой около 5—7 г.

Клубочковая зона — самый тонкий слой коры надпочечника, который представлен мелкими эпителиоидными клетками, содержащими небольшое количество слабоокрашиваемой цитоплазмы. Здесь же встречаются крупные, богатые липидами, а также вакуолизированные клетки и синтиций, образующие скопления типа клубочков. При электронно-микроскопическом исследовании в клетках этой зоны выявляются продолговатые митохондрии, в которых имеются пластинчатые кристы, что является отличительным признаком митохондрий клубочковой зоны. Клетки этой зоны ответственны за образование минералокортикоидов и, в частности, альдостерона. Считается, что клетки этого слоя могут быть стволовыми для образования следующих двух зон.

Бóльшая часть коры надпочечника представлена клетками пучковой зоны, которые характеризуются радиальным расположением и находятся под прямым углом по отношению к капсуле надпочечника. Это крупные кубические и полигональные клетки; некоторые из них имеют по два ядра. Цитоплазма клеток вакуолизирована и содержит большое количество липидов. При электронной микроскопии в клетках этой зоны выявляется агранулярная эндоплазматическая сеть. Митохондрии хотя и различны по размерам, но крупнее по сравнению с митохондриями клубочковой и сетчатой зон. Митохондрии характеризуются тубулярными и везикулярными кристами, которые являются выпячиваниями собственной мембраны, или наличием свободных пузырьков в митохондриальном матриксе.

Холестерин, которым богаты надпочечники, содержится в основном в клетках этой зоны в большем количестве, чем в любой другой ткани организма. В неактивной фазе этот слой представлен в основном светлыми, «губчатыми» клетками, т. е. богатыми липидами. При стимуляции АКТГ, когда холестерин, содержащийся в клетках, расходуется на образование кортикостероидов, клетки пучковой зоны становятся компактными. В клетках пучковой зоны в основном продуцируются глюкокортикоиды.

И, наконец, внутренний слой коры, прилегающий к мозговому слою, начинается сетчатой, или ретикулярной, зоной, которая состоит из переплетающихся между собой неправильной формы тяжей клеток небольшого размера, содержащих пигмент, небольшое количество капель липидов и хорошо окрашиваемую цитоплазму. Митохондрии клеток этой зоны близки к митохондриям пучковой зоны, хотя и отличаются более удлиненной формой и содержат уплощенные кристы. Эта зона ответственна за образование поло-

вых гормонов — андрогенов, эстрогенов и небольшого количества прогестерона.

Мозговой слой надпочечника содержит большие секреторные клетки, группирующиеся в овальные образования или тяжи, которые анастомозируют друг с другом. Эти клетки включают нежные гранулы, содержащие адреналин и норадреналин, становятся бурыми при обработке реагентами, окисляющими хроматин, и называются хромаффинными клетками.

Кровоснабжение коры надпочечника осуществляется тремя крупными и множеством мелких артериальных сосудов. Верхняя надпочечниковая артерия является ветвью нижней диафрагмальной артерии, средняя надпочечниковая артерия отходит непосредственно от аорты, нижняя — от почечной артерии.

Отток венозной крови осуществляется через центральную вену. Центральная вена правого надпочечника (длиной около 1 см) впадает в нижнюю полую вену, а вена левого надпочечника, которая несколько длиннее правой (2—4 см), впадает в почечную вену. Лимфатические сосуды, распространяясь по ткани надпочечника, образуют под капсулой и в мозговом веществе сплетения.

Надпочечники секретируют кортикостероиды, которые состоят из 21 углеродного атома и являются производными прегнана и аллопрегнана. К настоящему времени известно около 100 таких соединений, однако лишь немногие из них являются биологически активными соединениями, которые можно разделить на четыре группы: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены и эстрогены. Основные пути биосинтеза кортикостероидов представлены на схеме 34.

Предшественником стероидных гормонов является холестерин, запасы которого в надпочечниках человека 3—10 % в расчете на сырую массу, тогда как общие запасы липидов в надпочечнике составляют, по данным М. А. Креховой (1976), до 20 % от его общей массы. Бóльшая часть холестерина (80—90 %) связана с жирными кислотами и только 10 % приходится на свободный холестерин. Свободный холестерин в надпочечниках содержится главным образом в эндоплазматических мембранах и митохондриях, а эфиры холестерина сосредоточены в липидных каплях цитоплазмы. Холестерин поступает в надпочечники из плазмы или синтезируется из ацетил-КоА.

Пополнение запасов холестерина находится под контролем АКТГ, под влиянием которого ускоряется поступление свободного холестерина из плазмы, усиливается внутриклеточный синтез холестерина de novo и стимулируется внутриклеточный гидролиз эфиров холестерина в самих надпочечниках. АКТГ регулирует скорость стероидогенеза в надпочечниках, изменяя метаболизм холестерина и его перераспределение как внутри клетки, так и в митохондриях. Внеклеточные липопротеиды являются важным регулятором синтеза холестерина в надпочечниках, и при достаточном количестве внеклеточного холестерина наблюдается угнетение внутриклеточного его синтеза.

Схема 34. Основные пути биосинтеза кортикостероидов.

1 — дефект 20,22 десмолазы; 2 — дефект 3β-гидроксидегидрогеназы; 3 — дефект 17α-гидроксилазы; 4 — дефект 21-гидроксилазы; 5 — дефект 11β-гидроксилазы; 6 — дефект 18-гидроксилазы и 18 дегидрогеназы.

Другим источником поступления холестерина являются липидные вакуоли, содержащие эфиры холестерина.

Биосинтез кортикостероидов начинается в митохондриях, где от поступающего холестерина под влиянием десмолазы происходит отщепление боковой цепи холестерина и образование прегненолона. Поступление холестерина в митохондрии и его транспорт

к ним осуществляются специфическим лабильным белком, биосинтез которого стимулируется протеинкиназой. Активированная под влиянием АКТГ протеинкиназа фосфорилирует рибосомы, на которых и происходит биосинтез этого лабильного транспортного белка, период полураспада которого составляет 8—10 мин.

С другой стороны, установлено, что внутриклеточный транспорт холестерина осуществляется микроворсинчатой системой.

Образовавшийся из холестерина в кристах митохондрий прегненолон является предшественником для большинства кортикостероидов, секретирующихся в надпочечниках человека.

Глюкокортикоиды образуются в гладкой эндоплазматической сети из прегненолона через промежуточные продукты; 17α-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон. В результате двух реакций гидроксилирования образуется кортизол, который, как и дегидроэпиандростерон, представлен в пучковой и частично в сетчатой зонах коры надпочечников.

Минералокортикоиды (альдостерон) образуются в клетках клубочковой зоны, функция которых лишь частично находится под контролем АКТГ.

Характер стероидогенеза определяется ферментными системами, активность которых зависит от АКТГ. Комплексирование АКТГ с рецептором инициирует серию последовательных реакций (см. главу I) и активирование цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая в свою очередь приводит к фосфорилированию белков рибосом, образованию и повышению активности ферментов (холестеринэстеразы, десмолазы и др.), определяющих скорость стероидогенеза.

В тканях надпочечника под влиянием АКТГ отмечается повышение синтеза ДНК и РНК, увеличиваются размеры клеток, объем ядер, гипертрофируются ядрышко и комплекс Гольджи, возрастает число липидных клеток в цитоплазме митохондрий, увеличивается гладкая эндоплазматическая сеть, т. е. структуры, ответственные за синтез кортикостероидов.

Биологически активными *глюкокортикоидами* в порядке убывания активности являются кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон. Кортизол секретируется надпочечниками в количестве 18—20 мг/сут. Поступающий в кровообращение кортизол связывается α_2-глобулином (кортикостероидсвязывающий глобулин, или транскортин). Более 95 % кортизола крови связано с транскортином и находится в постоянном равновесии со свободной фракцией гормона, осуществляющей биологический эффект. Наряду с этим кортизол связывается также альбуминами, которые обладают к нему более низкой аффинностью по сравнению с транскортином. В период беременности, а также при приеме экзогенных эстрогенов количество транскортина увеличивается и, естественно, возрастает количество кортизола, связанного с белками, в связи с чем скорость его разрушения уменьшается. При заболеваниях печени (цирроз и различные диспротеинемии) уменьшается фракция кортизола, связан-

ного с транскортином. В клубочках почек фильтруется лишь свободный кортизол, около 90 % которого реабсорбируется в почечных канальцах, а оставшаяся часть — около 330 нмоль (120 мг) — экскретируется с мочой в течение суток.

Основным местом обмена кортизола является печень, но почки, кишечник и легкие также принимают участие в обмене кортикостероидов. Период полураспада кортизола составляет 80—110 мин. В печени под влиянием ферментов 5β- и 5α-редуктаз происходит удаление кетоновой группы в кольце А и присоединение 4 атомов водорода с превращением кортизола в тетрагидрокортизол и окисление гидроксильной группы у C_{11} в кетоновую группу с превращением в тетрагидрокортизон. Эти метаболиты образуют парные соединения с глюкуроновой и серной кислотами, а так как эфиры этих соединений (глюкурониды) хорошо растворяются и плохо связываются с белками крови, они экскретируются с мочой.

Секреция кортизола, как и АКТГ, имеет характерный суточный ритм. Максимум секреции приходится на утренние часы (6—8 ч), и концентрация кортизола в сыворотке крови практически здоровых лиц в 8 ч утра составляет около 13—16 мкг/100 мл (рис. 29). Механизм действия кортикостероидов описан в главе I.

Глюкокортикоиды являются важными, необходимыми для жизни гормонами, которые принимают участие в регуляции обмена веществ в организме. Глюкокортикоиды повышают концентрацию глюкозы в крови за счет резкого увеличения глюконеогенеза в печени и снижения утилизации глюкозы на периферии (периферический антагонизм действию инсулина). Являясь катаболическими гормонами, глюкокортикоиды увеличивают распад белка и тормозят их синтез. Образовавшиеся в результате катаболизма белка в мышцах и других органах аминокислоты служат основным субстратом для глюконеогенеза.

Действие на жировой обмен проявляется в уменьшении образования жиров, перераспределении подкожной жировой клетчатки, увеличении липолиза в жировой ткани и повышении содержания глицерина, свободных жирных кислот и других липидов в крови (гиперлипидемия и гиперхолестеринемия).

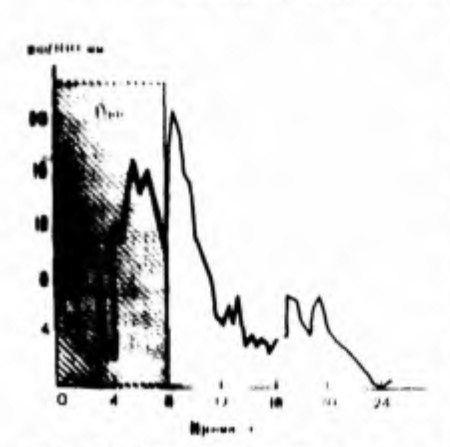


Рис. 29. Суточный ритм секреции кортизола.

Противовоспалительное влияние глюкокортикоидов проявляется в угнетении всех компонентов воспалительной реакции. При этом наблюдаются уменьшение проницаемости капилляров, торможение экссудации и эмиграции лейкоцитов, снижение фагоцитоза как лейкоцитами, так и клетками ретикуло-

эндотелиальной системы, уменьшается пролиферация гистиоцитов, фибробластов и образование грануляционной ткани. В больших дозах глюкокортикоиды вызывают лизис лимфоцитов и плазматических клеток, уровень антител в крови снижается. Изменяется клеточно-опосредованный иммунитет, уменьшаются гиперчувствительность и сенсибилизация организма к различным агентам. Кортизол стабилизирует мембраны лизосом, содержащих многие протеолитические ферменты.

Глюкокортикоиды совместно с альдостероном, катехоламинами и другими вазоактивными пептидами принимают участие в поддержании нормального артериального давления, потенцируя в основном влияние катехоламинов на стенку сосудов. Кроме того, при этом увеличивается образование ангиотензиногена, который превращается в ангиотензин и стимулирует секрецию альдостерона. Глюкокортикоиды повышают диурез, стимулируя скорость клубочковой фильтрации и уменьшая реабсорбцию воды, что является, вероятнее всего, результатом угнетения образования антидиуретического гормона. Кортизол обладает небольшой минералокортикоидной активностью, но при избыточном его образовании (болезнь Иценко — Кушинга) наблюдается усиление реабсорбции натрия в обмен на ионы калия в дистальных отделах канальцев почек, что приводит к задержке натрия в организме, увеличению объема внеклеточной жидкости и гипокалиемии.

Избыток глюкокортикоидов вызывает снижение количества эозинофилов и лимфоцитов в крови при одновременном увеличении содержания нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов. Развивается атрофия лимфатических узлов и вилочковой железы.

Мышечная слабость связана с усилением катаболизма белков и гипокалиемии. Одновременно происходят изменения в скелете в результате снижения секреции гормона роста, нарушение образования хряща и костной ткани, появляется различной степени остеопороз, уменьшается абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта и повышается экскреция его с мочой, что приводит к отрицательному балансу кальция в организме.

Кортизол является основным кортикостероидом, осуществляющим контроль секреции кортиколиберина и АКТГ.

Биологически активными минералокортикоидами в порядке убывания активности являются альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон и 18-оксидезоксикортикостерон. Альдостерон способствует задержке в организме натрия и воды, стимулирует выделение калия, а также оказывает слабое глюкокортикоидное действие.

Секретируемый надпочечниками альдостерон с кровотоком достигает почек, где проникает в эпителиальные клетки дистальных отделов канальцев и связывается со специфическим цитоплазматическим рецептором. Альдостеронрецепторный комплекс затем перемещается в ядро и связывается с рецепторами, вызывая стимуляцию мРНК и синтез соответствующего белка (фермента), который и осуществляет повышенное выделение калия и задержку нат-

рия (обмен ионов натрия на калий в дистальных отделах канальцев).

Секреция альдостерона в организме контролируется следующими факторами: 1) активностью ренин-ангиотензинной системы; 2) концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови; 3) уровнем АКТГ и 4) простагландинами и кинин-калликреиновой системой.

Ренин-ангиотензинная система представлена набором компонентов, взаимодействующих в строгой последовательности. Ангиотензиноген образуется в печени под влиянием ренина, местом секреции которого является юкстагломерулярный аппарат кортикальных нефронов, конвертируется в ангиотензин I. Последний представляет собой декапептид (Асп — Арг — Вал — Тир — Илей — Гис — Про — Фала — Гис — Лей), под влиянием «конвертирующих ферментов» (киназы II) легких превращающийся в ангиотензин II — биологически активный октапептид (Асп — Арг — Вал — Тир — Илей — Гис — Про — Фала), который стимулирует секрецию альдостерона и вызывает сужение артериол (не исключено, что это действие опосредуется через симпатическую нервную систему).

Таким образом, увеличение секреции ренина является необходимым условием для усиления секреции альдостерона. Считается что скорость образования ренина зависит от: а) снижения давления в юкстагломерулярном аппарате почки (барорецепторная гипотеза); б) состояния симпатической нервной системы (адренергическая гипотеза); в) снижения концентрации натрия в области плотного пятна (гипотеза темного пятна).

Усиление высвобождения ренина наблюдается при следующих физиологических и патологических состояниях: 1) переход из горизонтального положения в вертикальное; 2) снижение внутрисосудистого давления и объема циркулирующей жидкости вследствие дегидратации, кровотечения, приема диуретиков, гипоальбуминемии; 3) стрессовые ситуации, повышение активности симпатической нервной системы, прием β-адреностимуляторов (изопреналин, адреналин); 4) ограничение приема натрия; 5) стимуляция секреции простагландинов, глюкагона, брадикинина; 6) сердечная недостаточность и цирроз печени; 7) снижение кровотока в почечной артерии.

В противоположность этому вазопрессин, α-адреностимуляторы, β-адреноблокаторы (индерал, обзидан), увеличение потребления натрия с пищей тормозят секрецию ренина.

Ионы калия стимулируют секрецию альдостерона непосредственно в клубочковой зоне коры надпочечника. Имеются многочисленные данные о контроле секреции альдостерона АКТГ, и суточный ритм секреции альдостерона (максимум высвобождения его в утренние часы) совпадает с ритмом секреции АКТГ. Уровень альдостерона в плазме изменяется при трансфузии простагландинов; кроме того, ингибитор синтеза простагландинов индометацин прерывает влияние натрия и увеличения внутрисосудистого объема на

секрецию альдостерона. Не исключено, что это действие осуществляется совместно с кининовой системой на уровне образования ренина или непосредственно альдостерона.

При свободной диете и нормальном содержании в ней хлорида натрия (поваренной соли) секреция альдостерона у практически здоровых лиц составляет от 100 до 500 нмоль/сут (30—150 мкг/сут) при концентрации его в сыворотке крови от 15 до 400 нмоль/л (5—15 нг/100 мл).

Как было указано, в сетчатом слое коры надпочечников происходит секреция половых гормонов (андрогенов и эстрогенов). Механизм действия и регуляция секреции половых гормонов будут описаны в IX главе.

Биосинтез кортикостероидов — сложный многоступенчатый процесс, контролируемый ферментами. Нарушение синтеза ферментов (в количественном или качественном отношении) приводит к нарушению биосинтеза кортикостероидов и развитию патологических состояний. Как правило, такие нарушения синтеза ферментов генетически обусловлены, и лишь единичные случаи являются вторичными, возникающими в постнатальном периоде под влиянием различных повреждающих факторов (инфекции и др.).

На схеме 34 показано, что наиболее часто встречаются нарушения следующих ферментов: а) дефект десмолазы (липидная гиперплазия надпочечников). При этом вследствие недостатка ферментов данной группы нарушается биосинтез кортикостероидов на самом раннем этапе, а именно блокируются отщепление боковой цепи холестерина и образование прегненолона, что проявляется резкой надпочечниковой недостаточностью. Кора надпочечников утолщена (гиперплазия), желтого цвета вследствие накопления холестерина. Новорожденные с таким дефектом, как правило, умирают в первые дни постнатального периода. При неполной блокаде десмолазной реакции жизнь новорожденных более продолжительна;

б) дефект 3β-гидроксидегидрогеназы. Сравнительно редкая недостаточность 3β-гидроксилазы, которая всегда сопровождается сольтеряющим синдромом. Нарушается образование глюкокортикоидов и минералокортикоидов, тогда как прегненолон избыточно превращается в дегидроэпиандростерон и 17α-гидроксипрогестерон, которые избыточно экскретируются с мочой. Хотя дегидроэпиандростерон обладает небольшой андрогенной активностью, тем не менее у новорожденных женского пола наблюдаются явления вирилизации, а у новорожденных мужского пола наружные гениталии развиты в большей степени, чем в норме;

в) дефект 17α-гидроксилазы. Это также сравнительно редкая патология биосинтеза кортикостероидов, при которой основные нарушения проявляются в образовании кортизола и других 17-гидроксикортикостероидов, а также эстрогенов и андрогенов. Выявлен аутосомно-рецессивный тип наследования. Биосинтез кортикостероидов сдвигается в сторону избыточного образования минералокортикостероидов (дезоксикортикостерон), что при-

водит к задержке натрия в организме, гипокалиемии и артериальной гипертензии. Развивающаяся вследствие этого гиперволемия угнетает высвобождение ренина и соответственно ангиотензина, в связи с чем секреция альдостерона снижена и часто его уровень в сыворотке крови не определяется. Недостаточность секреции эстрогенов, андрогенов приводит у женщин к первичной аменорее, недоразвитию вторичных половых признаков, а у мужчин — к псевдогермафродитизму и гинекомастии;

г) дефект 21-гидроксилазы. Наиболее частая причина врожденной гиперплазии надпочечников. Как и предыдущая патология, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Типичны для этого нарушения избыточное образование 17α-гидроксипрогестерона и выделение его метаболита — прегнантриола — с мочой. При сольтеряющем синдроме выявляются низкое содержание натрия и высокий уровень калия в сыворотке крови. Повышено выделение натрия с мочой. Для подтверждения недостаточности 21-гидроксилазы необходимо определение концентрации 17-гидроксипрогестерона в плазме, которая, как правило, превышает в несколько раз уровень, наблюдаемый у здоровых новорожденных (от 100 до 700 нмоль/л при норме 50—60 нмоль/л). В связи с низкой секрецией альдостерона юкстагломерулярный аппарат почек гипертрофирован, а уровень ренина и ангиотензина в крови повышен;

д) дефект 11 ß-гидроксилазы. Нарушается образование кортизола, и вследствие избыточной секреции АКТГ биосинтез кортикостероидов осуществляется по пути образования андрогенов, что сопровождается вирилизацией. Образование избытка 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола приводит к развитию гипертензии. Отмечается избыточная экскреция с мочой тетрагидропроизводных 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола, а также прегнантриола и этиохоланолона. Наряду с вирилизацией у больных отмечается пигментация кожных покровов;

е) дефект 18-гидроксилазы. Проявляется в виде сольтеряющего синдрома. При этом нарушается биосинтез альдостерона, уровень которого в сыворотке крови не определяется, а предшественники альдостерона — 11-дезоксикортикостерон и кортикостерон обнаруживаются в избыточном количестве. В связи с нормальной продукцией кортизола и АКТГ при данной патологии не развивается гиперплазии коры надпочечников, чем она и отличается от перечисленных выше.

Мозговое вещество надпочечников и симпатическая нервная система являются производными нервного гребешка, т. е. имеют нейроэктодермальное происхождение, и служат местом образования катехоламинов, к которым относят дофамин, норадреналин и адреналин. Биосинтез этих низкомолекулярных веществ происходит в хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечника, ЦНС и адренергических симпатических волокнах постганглионарных нейронов. Катехоламины являются нейротрансмиттерами,

которые опосредуют функцию ЦНС и симпатической нервной системы, принимая основное участие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Исходным продуктом для образования катехоламинов является тирозин, который посредством ряда соединений превращается в адреналин.

Тирозин → (а) Дигидроксифенилаланин → (б) Дофамин → (в) Норадреналин → (г) Адреналин

Вначале происходит гидроксилирование тирозина с образованием дигидроксифенилаланина. Он является предшественником катехоламинов, не обладает биологической активностью, но легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Образование дофа происходит при участии фермента тирозингидроксилазы (а), которая выявляется в мозговом веществе надпочечников, ЦНС и тканях, иннервируемых симпатической нервной системой. Активность тирозингидроксилазы и гидроксилирование тирозина являются основным звеном в биосинтезе катехоламинов, лимитирующим его скорость. Накопление фенилаланина и его метаболитов угнетает активность тирозингидроксилазы, поэтому при фенилкетонурии синтез катехоламинов снижен. Посредством дофа-декарбоксилазы (б) дофа превращается в дегидроксифенилэтиламин (дофамин), который при участии дофамин-β-оксидазы (в) и норадреналин-N-метилтрансферазы (г) превращается в норадреналин, а затем в адреналин.

Установлено, что гидроксилирование тирозина с образованием дофа происходит в митохондриях хромаффинных клеток. Декарбоксилирование дофа и образование дофамина осуществляются в цитоплазме клетки, где в растворенном виде присутствуют дофа-декарбоксилаза и другие ферменты, необходимые для этого этапа в биосинтезе катехоламинов. Дофамин попадает в гранулы

клеток или терминали аксонов и в присутствии дофамин-β-оксидазы превращается в норадреналин. Далее норадреналин снова выходит в цитоплазму и, превратившись в адреналин, повторно поглощается гранулами.

Катехоламины в хромаффинных клетках локализуются в гранулах, которые служат резервуаром, местом их биосинтеза и высвобождения. Кроме катехоламинов, гранулы содержат липиды, нуклеотиды (АТФ), белки, ионы Ca^{2+} и Mg^{2+}. В гранулах мозгового вещества надпочечников содержится 80 % адреналина и 20 % норадреналина. Секреция катехоламинов осуществляется путем экзоцитоза, при этом содержимое гранул «изливается» во внеклеточное пространство.

Гранулы выполняют следующие специфические функции: поглощают дофамин из цитоплазмы клетки и конвертируют его в норадреналин; являются местом «складирования» адреналина и норадреналина, предохраняют их от воздействия моноаминоксидазы и разрушения и в ответ на нервную стимуляцию высвобождают катехоламины в кровь. При этом гранулы функционируют как тканевые буферные системы для катехоламинов; эту их функцию можно сравнить с функцией транспортных белков сыворотки крови для тироидных гормонов и кортикостероидов.

В окончаниях симпатических нервных волокон выявляются гранулы, содержащие лишь норадреналин. Аналогичные гранулы обнаружены и в ганглиях симпатической нервной системы. Норадреналин выявлен в головном и спинном мозге, наибольшая концентрация — в области гипоталамуса. Содержание адреналина в этих областях незначительно. Около 80 % содержащегося здесь норадреналина локализуется в синаптосомах и нервных окончаниях. Следует отметить, что около 50 % катехоламинов, содержащихся в области гипоталамуса и других базальных ганглиях головного мозга, приходится на дофамин.

Высвобождение катехоламинов как из мозгового вещества надпочечников, так и из окончаний симпатической нервной системы происходит под влиянием таких физиологических стимуляторов, как стресс, физическая и психическая нагрузка, повышение уровня инсулина в крови, гипогликемия, гипотония и др. Высвобождение катехоламинов происходит при участии ионов Ca^{2+}. Поступающие в кровь катехоламины достигают периферических тканей, где накапливаются или метаболизируются и затем экскретируются с мочой. Накапливание катехоламинов в тканях прямо пропорционально иннервации тканей симпатической нервной системой.

Инактивация катехоламинов происходит с участием двух ферментных систем: катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО). КОМТ является внутриклеточным ферментом, который локализуется в цитоплазме. Считается, что около 50 % КОМТ находится в синаптосомах центральной и периферической нервной системы, а остальная часть (50—55 %) приходится на другие органы: печень, почки, кишечник, селезенку, слюнные железы, аорту, матку, жировую ткань, эритроциты.

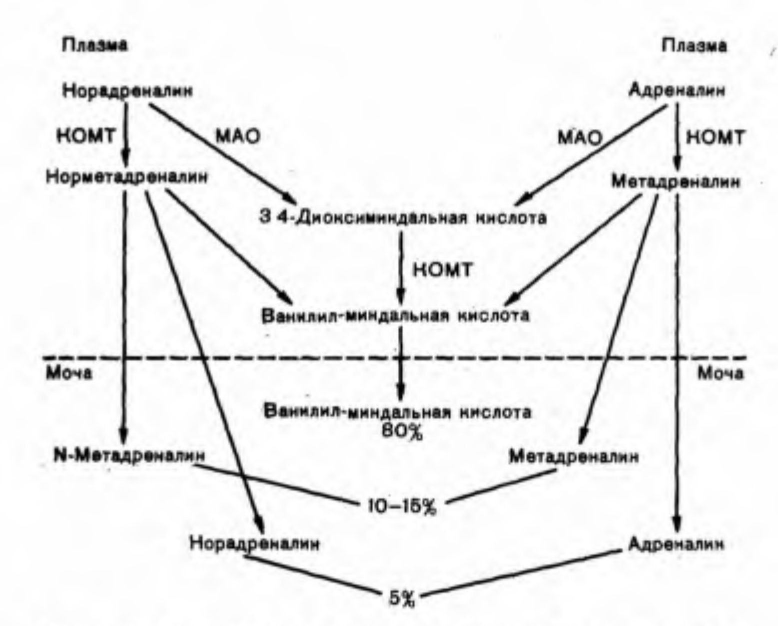


Схема 35. Метаболизм и экскреция с мочой катехоламинов.

МАО — моноаминоксидаза; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.

МАО широко представлена в тканях организма (печень, почки, желудок, кишечник, нервная ткань, головной мозг, сердце, половые железы, надпочечники, тромбоциты) и локализуется на наружной мембране митохондрий. В мозговом веществе надпочечников бо́льшая часть МАО располагается в митохондриях и лишь незначительное ее количество выявляется в гранулах хромаффинных клеток.

Выявлены два изофермента: МАО-А и МАО-В. МАО-А — фермент нервной клетки, дезаминирующий серотонин, адреналин и норадреналин. МАО-В выявляется в других тканях. На схеме 35 показан обмен катехоламинов, а также их содержание в крови и моче практически здоровых лиц.

Влияние катехоламинов на клеточном уровне опосредуется через адренергические рецепторы, которые можно представить как мембраносвязанные макромолекулы, специфически реагирующие с катехоламинами, находящимися во внеклеточной жидкости. В результате такого взаимодействия инициируются внутриклеточные процессы, приводящие к физиологическому эффекту. Различают α- и β-адренергические рецепторы. α-Адренергические вещества вызывают сужение периферических сосудов, расширение зрачка и увеличение потоотделения, в то время как β-адренергические вещества — расширение сосудов, бронхов, снижение перистальтики желудочно-кишечного тракта, а также оказывают ино- и хронотропное стимулирующее влияние на сердце. Кроме того, β-адренергические рецепторы подразделяются на $β_1$,

опосредующие стимуляцию сердца и липолиз жира, и β_2, которые осуществляют расширение бронхов и сосудов, опосредуют гликогенолиз в печени. Адреналин и норадреналин являются равнозначными агонистами для β_1-рецепторов, тогда как норадреналин является слабым агонистом для β_2-рецепторов.

α-Адренергические рецепторы контролируют высвобождение катехоламинов из окончаний симпатических нервов и подразделяются на два вида — α_1- и α_2-рецепторы. В постсинаптических окончаниях локализуются преимущественно α_1-рецепторы, тогда как α_2-рецепторы расположены в пресинаптических окончаниях.

Необходимо подчеркнуть, что стимуляция функций желудочно-кишечного тракта и сердца безусловно является результатом активации как α-, так и β-рецепторов.

Катехоламины принимают участие в регуляции секреции гормонов: через β-рецепторный механизм стимулируют высвобождение глюкагона, ренина, гастрина, паратгормона, кальцитонина, инсулина и тироидных гормонов, однако через α-рецепторный механизм угнетают секрецию инсулина.

В последние годы обнаружено наличие третьего типа адренергических рецепторов — дофаминергических, т. е. рецепторов, отвечающих на дофамин, но не на другие катехоламины. Они выявлены в ЦНС (гипоталамус и другие области), в сосудах почек. Гипоталамус модулирует функцию передней доли гипофиза посредством не только гипоталамических гормонов, но и катехоламинов. Для стимуляции высвобождения ФСГ и ЛГ и угнетения высвобождения пролактина и СТГ требуются относительно высокие дозы норадреналина и адреналина (5—100 мкг) по сравнению с дофамином (1 мкг). Производные лизергиновой кислоты бромокриптин и лерготрил угнетают секрецию пролактина в результате того, что являются агонистами дофаминовых рецепторов. Это их свойство позволило применять указанные вещества в терапии акромегалии, галактореи, болезни Иценко — Кушинга.

Установлено, что α- и β-рецепторы — иммунологически близкие структуры. Под влиянием различных условий возможна трансформация β- в α-рецепторы. Это позволило предположить, что α- и β-рецепторы представляют собой аллостерические конформации одной и той же структуры.

β-Адренергическое влияние опосредуется через стимуляцию мембраносвязанного фермента аденилатциклазы, увеличение цАМФ («вторичный мессенджер») и взаимодействие специфических цАМФ-зависимых протеинкиназ, фосфорилирование специфических белков. Стимуляция α_2-адренергического рецептора сопровождается ингибированием гуаниннуклеотидного регуляторного белка, что в свою очередь приводит к снижению активности каталитической субъединицы аденилатциклазы и уменьшению образования цАМФ.

α_1-Адренергическое влияние опосредуется кальцийполифосфоинозидной системой (см. ранее). Комплексирование гормона (катехоламинов) с этим рецептором приводит к активизации данной

системы и образованию двух мессенджеров — диацилглицерина и инозитолтрифосфата. Последний способствует повышению содержания внутриклеточного кальция, а диацилглицерин активирует специфические протеинкиназы, фосфорилирующие определенные ферменты, что проявляется различным биологическим эффектом. Дофаминергические влияния, как и ß-адренергические, опосредуются цАМФ.

Катехоламины влияют на обмен веществ посредством увеличения скорости утилизации энергии и повышения мобилизации энергетических запасов для использования их в тканях. Стимуляция обменных процессов сопровождается повышением образования тепла (термогенез), при этом увеличивается потребление кислорода. Наличие достаточного количества источников энергии обеспечивается стимуляцией гликогенолиза и липолиза. Дополнительно к прямому действию катехоламины оказывают большое влияние на обмен веществ и через поджелудочную железу: через α-рецепторный механизм снижается секреция инсулина и через ß-рецепторный механизм стимулируется высвобождение глюкагона.

При полноценном пищевом рационе в печени человека содержится 100 г (1720 кДж, или 400 ккал) и в скелетных мышцах около 300 г (5160 кДж, или 1200 ккал) гликогена. Влияние катехоламинов на стимуляцию гликогенолиза осуществляется через активацию аденилатциклазы и цАМФ (ß-рецепторы), а также посредством механизма (кальцийполифосфоинозидная система), связанного с изменением вхождения Ca^{2+} в клетку (α-рецепторы). Стимуляция как α-, так и ß-адренергических рецепторов приводит к увеличению выхода глюкозы из печени. Механизм гликогенолиза, индуцированного катехоламинами в других тканях, менее ясен, но отличается от механизма, описанного для печени.

Жировые депо у человека в среднем составляют 15 кг, что соответствует 570 500 кДж (135 000 ккал). Катехоламины усиливают липолиз через активацию липазы триглицеридов, которая опосредуется через ß- или $ß_1$-адренергические рецепторы с включением аденилатциклазы и цАМФ. Имеются сообщения, что стимуляция α-адренергических рецепторов уменьшает скорость липолиза.

Белок в организме представлен в основном в мышечной ткани, где его количество составляет 6 кг (103 200 кДж, или 24 000 ккал). Под влиянием катехоламинов происходит протеолиз, хотя увеличивается синтез многих специфических белков. В основном для расхода энергии мобилизуются запасы жиров и углеводов, а белки используются в том случае, если эти источники энергии израсходованы.

Под влиянием катехоламинов стимулируются процессы глюконеогенеза в печени, где для образования глюкозы используются лактат, глицерин и аланин. Эти процессы опосредуются через активацию α-адренергических рецепторов.

Таким образом, биологическое значение катехоламинов в ор-

тонизме велико. Наряду с непосредственным влиянием на обмен веществ катехоламины оказывают опосредованное действие через секрецию других гормонов (СТГ, инсулин, глюкагон, ренин-ангиотензинная система и др.).

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Недостаточность коры надпочечников принято подразделять на острую и хроническую, причем последняя может быть как первичной, так и вторичной. Первичная недостаточность развивается вследствие деструкции ткани надпочечников, тогда как вторичная является результатом снижения секреции АКТГ и атрофии коры надпочечников.

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)

В 1855 г. Т. Аддисон описал первичную хроническую недостаточность коры надпочечников на основании результатов 11 вскрытий. Эта форма надпочечниковой недостаточности встречается у 1 на 4000—6000 госпитализированных больных. Например, смертность от этого заболевания среди взрослого населения Великобритании составляет 0,04 %. Хроническая надпочечниковая недостаточность чаще встречается у мужчин; соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, 2:1.

Этиология и патогенез. Клинические проявления хронической недостаточности коры надпочечников возникают тогда, когда ткань коры надпочечников разрушена деструктивным процессом на 90 %. Раньше основной причиной хронической недостаточности надпочечников была туберкулезная инфекция, на долю которой приходилось до 80 % всех случаев заболевания. Другие патологические процессы (бластомикоз, амилоидоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, гемохроматоз и др.) при двустороннем поражении коры надпочечников являются причиной хронической их недостаточности в 10 % случаев.

В настоящее время примерно в 50 % случаев первичная хроническая недостаточность коры надпочечников, возникает в результате так называемой первичной, или идиопатической, атрофии коры надпочечников, причем в последние годы происходит увеличение частоты такого поражения до 60—65 % и соответствующее уменьшение частоты туберкулезного поражения коры надпочечников. В надпочечниках выявляются интенсивная лимфоидная инфильтрация и увеличение фиброзной ткани при выраженной атрофии клеток их коры. В сыворотке крови таких больных обнаруживаются антитела к микросомальным и митохондриальным антигенам клеток коры надпочечников. Такое поражение называют аутоиммунным адреналитом, причем он встречается в $2^1/_2$ раза чаще у женщин. Аутоантитела к антигенам ткани надпочечников имеются у 50—55 % больных, страдающих первичной атро-

фией коры надпочечников. Среди больных с антителами к антигенам клеток коры надпочечников 88 % женщин. Часто у одних и тех же больных наряду с наличием аутоантител к антигенам клеток коры надпочечников выявляются антитела к антигенам ткани щитовидной железы, яичников, паращитовидной железы и антитела к антигенам островков поджелудочной железы.

При туберкулезном поражении надпочечники могут быть увеличены, однако чаще они сморщенные, фиброзно-измененные. Лишь микроскопически в некоторых случаях удается выявить небольшие участки гиперплазии клеток коры надпочечников. В патологический процесс вовлекается мозговое вещество надпочечника, которое почти постоянно полностью разрушено. Активный туберкулезный процесс в надпочечниках выявляется крайне редко. Как правило, туберкулезная инфекция распространяется в надпочечники гематогенно из очагов, локализованных в легких, костях, мочеполовых и других органах.

Клиническая картина. Больные, как правило, не могут определить время начала заболевания и указывают на постоянно прогрессирующую общую и мышечную слабость, усиливающуюся к концу дня. У больных, страдающих неврастенией, общая слабость (которая уменьшается в течение дня) выражена не вечером, а утром. По мере прогрессирования надпочечниковой недостаточности общая и мышечная слабость переходит в адинамию, речь замедляется, голос становится тихий. Сравнительно часто необычная слабость выявляется во время интеркуррентных инфекций или в период нарушений функции желудочно-кишечного тракта. Мышечная слабость является результатом нарушения углеводного и электролитного обмена. Наряду с общей слабостью отмечается снижение массы тела. Эти два симптома имеются у всех больных, страдающих надпочечниковой недостаточностью. Похудание происходит как за счет дегидратации, так и за счет снижения аппетита и последующего присоединения тошноты и рвоты.

Гиперпигментация наблюдается почти у всех больных. Отложение меланина в первую очередь увеличивается в местах трения кожи, на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей, сосках молочных желез, а также на слизистых оболочках (губы, щеки и др.). В дальнейшем развивается генерализованная гиперпигментация (рис. 30), связанная с избытком секреции АКТГ и β-меланоцитостимулирующего гормона. У некоторых больных на фоне общей гиперпигментации кожи имеются участки депигментации — витилиго, что служит проявлением аутоиммунного процесса. Витилиго, как правило, обнаруживается у больных, имеющих антитела к антигенам клеток коры надпочечников.

Артериальная гипотония выявляется у 88—90 % больных. Систолическое артериальное давление 90 или 80 мм рт. ст., диастолическое — ниже 60 мм рт. ст. В редких случаях диастолическое давление может быть в норме. Снижение объема плазмы ведет к уменьшению минутного и ударного объема сердца. Пульс мягкий, малый, замедленный. Дегидратация и снижение общего ко-



Рис. 30. Пигментация кожи при болезни Аддисона.

личества натрия в организме ведут к уменьшению внеклеточного объема жидкости и являются одним из факторов гипотонии. Выше указывалось, что кортизол совместно с катехоламинами регулирует тонус сосудистой стенки. Снижение секреции этих гормонов является одним из основных факторов, ведущих к развитию гипотонии.

Нарушаются функции желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречаются тошнота, рвота, анорексия, запоры, сменяющиеся диареей. Снижается секреция соляной кислоты и пепсина. Патогенез желудочно-кишечных симптомов связывают с повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Рвота и диарея усиливают потерю натрия и воды и приводят к развитию криза острой недостаточности коры надпочечников.

Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени и проявляется в виде приступов, сопровождающихся слабостью, раздражительностью, чувством голода, потливостью. Такие приступы обычно развиваются утром (натощак) или после длительного перерыва между приемами пищи.

Никтурия является одним из частых симптомов хронической недостаточности коры надпочечников.

Изменение функции ЦНС проявляется в снижении умственной деятельности и памяти, концентрации внимания, иногда состояниях депрессии и острого психоза. Заместительная терапия нормализует функцию ЦНС, и перечисленные симптомы уменьшаются прямо пропорционально нормализации уровня кортизола в крови.

У женщин, страдающих хронической надпочечниковой недостаточностью, отмечается выпадение волос в связи с тем, что у них надпочечники являются основным местом синтеза андрогенов, тогда как у мужчин они синтезируются преимущественно яичками.

При обследовании у больных, страдающих хронической надпочечниковой недостаточностью, выявляются повышение содержания эозинофилов в крови, анемия и относительный лимфоцитоз. Характерный признак — повышение уровня калия и креатинина при снижении концентрации натрия в сыворотке крови, что отражает влияние кортикостероидов на функцию почек и изменение содержания электролитов во внеклеточном и внутриклеточном пространствах. Недостаток глюкокортикоидов и минералокортикоидов является причиной избыточного выделения натрия с мочой, и уровень его в крови снижается до 110 ммоль/л, хлоридов — ниже 98,4 ммоль/л, а концентрация калия выше 5 ммоль/л. Содержание кальция в сыворотке также повышено, иногда до 4,24 ммоль/л (17 мг/100 мл). Гиперкальциемия в таких случаях сочетается с гиперкальциурией, жаждой, полиурией и гипостенурией. Абсорбция кальция в кишечнике и его выход из костей увеличиваются. Нормализация кальциевого обмена происходит при адекватной заместительной терапии.

Наблюдаются нарушения функции почек: снижается скорость клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

Хроническая надпочечниковая недостаточность проявляется снижением содержания кортикостероидов в крови и уменьшением экскреции 17-ОКС и 17-КС с мочой.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Основываются не только на данных клинической картины и лабораторного исследования, но и на прямом подтверждении снижения функциональной активности надпочечников. Прямым подтверждением гормональной недостаточности коры надпочечников является определение флюорогенных кортикостероидов в плазме крови. Если уровень кортикостероидов в плазме крови, взятой в 8—10 ч утра, меньше 170 нмоль/л (6 мкг/100 мл), то диагноз недостаточности коры надпочечников не вызывает сомнения. Наличие или отсутствие пигментации указывает на первичный или вторичный характер заболевания.

Одной из самых простых и надежных фармакодинамических проб, которую можно рекомендовать для быстрой диагностики надпочечниковой недостаточности, является п р о б а с А К Т Г. После определения уровня флюорогенных кортикостероидов или кортизола в плазме крови внутримышечно или внутривенно вводят 0,25 мг синтетического АКТГ (синактен). Спустя 30 мин концентрация кортикостероидов исследуется вновь. Если функция коры напочечников не нарушена, наблюдается не менее чем двукратное повышение концентрации кортикостероидов. Пробу с синактеном целесообразно сочетать с лечением преднизолоном, так как он не мешает определению флюорогенного кортизола. При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников больному одновременно

ременно с введением 0,25 мг синактена начинают инфузию раствора преднизолона (30—60 мг) и периодически, 1 раз в час, исследуют концентрацию в плазме крови флюорогенного кортизола. Если спустя 4—6 ч она остается низкой, можно говорить о недостаточности надпочечников.

В дифференциальной диагностике первичной и вторичной недостаточности коры надпочечников используют 24-часовую пробу с депо-синактеном (препарат пролонгированного действия). Через 1, 4, 8 и 24 ч после парентерального введения 1 мг синактена-депо определяют уровень кортикостероидов в плазме крови. При первичной недостаточности коры надпочечников во всех пробах уровень кортизола будет низким, тогда как при вторичной недостаточности спустя 4 ч он поднимается до 700 нмоль/л (25 мкг/100 мл) и выше. Во избежании острой недостаточности коры надпочечников эту пробу нужно проводить, не прерывая заместительной терапии преднизолоном.

Проба с лизин-вазопрессином выполняется в течение 2 ч. В норме в конце 2-часовой внутривенной инфузии четырех прессорных единиц лизин-вазопрессина уровень кортикостероидов крови повышается в 3—$3^1/_2$ раза по сравнению с исходным. Кроме большей продолжительности исследования, недостаток теста состоит в том, что лизин-вазопрессин нередко вызывает тошноту, усиленную кишечную перистальтику и частые позывы на стул. Проба противопоказана при ишемической болезни сердца.

Одним из самых распространенных, доступных и надежных стимуляторов адренокортикотропной функции гипофиза и коры надпочечников является инсулин. Инсулинотолерантный тест проводится путем внутривенного введения простого инсулина в дозе 0,1 ЕД на 1 кг массы тела. Методика выполнения теста и его интерпретация аналогичны пробе с АКТГ. К сожалению, инсулиновая проба противопоказана лицам с ишемической болезнью сердца, эпилепсией, а главное больным, у которых уровень флюорогенных кортикостероидов в плазме крови ниже 170 нмоль/л (6 мкг/100 мл). Последнее обстоятельство несомненно исключает применение инсулиновой пробы у больных с предполагаемой острой недостаточностью коры надпочечников. Проба с инсулином позволяет дифференцировать туберкулезное поражение коры надпочечников от деструкции ее аутоиммунным процессом. Туберкулезное поражение надпочечников сопровождается деструкцией мозгового вещества, тогда как при поражении аутоиммунным процессом изменения происходят только в коре. Определяя в период проведения инсулинового теста наряду с глюкокортикоидами и содержание адреналина в сыворотке крови, можно установить причину, вызвавшую хроническую недостаточность надпочечников.

Для диагностики гипоальдостеронизма проводится определение концентрации альдостерона в плазме крови или его экскреции с мочой. И здесь предпочтение следует отдавать не одномоментному исследованию уровня альдостерона, а фармакодинамическим тес-

там. Специфическим стимулятором секреции альдостерона является ангиотензин. 0,5 мг препарата, растворенные в 50—100 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы, вводят внутривенно, путем инфузии, в течение 50—60 мин под постоянным контролем артериального давления. Отсутствие повышения концентрации альдостерона в конце инфузии указывает на гипоальдостеронизм.

Проба с низкосолевой диетой применяется для выявления скрытой недостаточности секреции альдостерона. Уровень альдостерона в крови при первичной хронической недостаточности коры надпочечников показывает, что может быть в норме или снижен, тогда как содержание ренина повышено в связи со снижением объема плазмы.

Метаболические нарушения и расстройства электролитного обмена приводят к изменению ЭКГ. Обычно обнаруживается увеличенный и заостренный зубец *T*, который в отдельных отведениях может даже превосходить по высоте наибольший зубец комплекса *QRS*. Возможно замедление предсердно-желудочковой или внутрижелудочковой проводимости.

Рентгенография области почек позволяет в некоторых случаях выявить кальцификацию в области надпочечников.

Дифференциальную диагностику первичной хронической недостаточности надпочечников необходимо проводить с заболеваниями, протекающими с явлениями пигментации, в частности с гемохроматозом, при котором пигментация отсутствует на слизистых оболочках и имеется характерное отложение гемосидерина в потовых железах. Наряду с серо-коричневой пигментацией кожи выявляются пигментный цирроз печени и сахарный диабет.

Порфирия также сопровождается генерализованной коричневой пигментацией, однако характерно наличие большого количества уропорфирина в плазме крови, в моче и кале.

Отравления солями тяжелых металлов (мышьяк, цинк, свинец, ртуть и пр.) могут сопровождаться пигментацией кожи и края десен, но пигментация слизистых оболочек отсутствует.

Местная пигментация встречается при язвенном колите, циррозе печени, меланосаркоме, пигментно-сосочковой дистрофии кожи (acanthosis nigricans), нейрофиброматозе.

При пелалагре на пигментированных участках кожи, которые на конечностях имеют вид носков и перчаток, появляются признаки дерматита. Кроме того, при этом заболевании постоянно встречаются диарея и деменция.

Следует учитывать расовую принадлежность больного, а также возможность наличия солнечного загара. Сравнительно часто скрыто протекающая хроническая недостаточность коры надпочечников под влиянием избыточной солнечной радиации переходит в клинически выраженную надпочечниковую недостаточность.

Снижение массы тела больного всегда наблюдается при хронической недостаточности надпочечников, поэтому при дифферен-

циальной диагностике необходимо также иметь в виду заболевания, сопровождающиеся похуданием: хронические инфекции (туберкулез), синдром мальабсорбции, злокачественные новообразования, лейкемия. Уровень глюкокортикоидов в крови в этих случаях в норме или незначительно снижен, однако ответная реакция на стимуляцию АКТГ не изменена.

Лечение. Больные с первичной хронической недостаточностью коры надпочечников нуждаются в постоянном приеме кортикостероидов. У большинства больных для полной компенсации достаточно введения только глюкокортикоидов; в некоторых случаях дополнительно необходимо назначение и минералокортикоидов. Гидрокортизон (кортизол) является препаратом выбора и назначается по 30 мг в день (20 мг утром и 10 мг вечером). Кортизон обычно применяется в дозе 40—50 мг (25 мг утром и 12—15 мг вечером). Другие синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.) менее желательны, так как они не оказывают минералокортикоидного действия. При выраженной минералокортикоидной недостаточности дополнительно рекомендуются ДОКСА (по 5 мг 1 раз в сутки внутримышечно), триметилацетат дезоксикортикостерона (по 1 мл 2,5 % раствора парентерально 1 раз в 2—3 нед) или фторгидрокортизон (0,05—0,1—0,2 мг в сутки). Избыток минералокортикоидов вызывает отеки, головные боли, повышение артериального давления, гипокалиемический алкалоз и мышечную слабость. В этих случаях необходимо отменить минералокортикоиды и назначить хлорид калия.

Кроме того, больным с хронической недостаточностью коры надпочечников рекомендуется прием повышенного количества поваренной соли и аскорбиновой кислоты. У женщин, страдающих хронической недостаточностью коры надпочечников, возможны беременность и нормальные роды. Как правило, во время беременности необходимость в минералокортикоидах уменьшается вследствие повышения секреции прогестерона. Однако прием глюкокортикоидов необходимо увеличивать, а в некоторых случаях требуется парентеральное введение гидрокортизона. В период родов глюкокортикоиды вводят внутривенно.

Хирургическое вмешательство у больных с хронической недостаточностью надпочечников производят при условии внутривенного введения гидрокортизона (100—200 мг в зависимости от вида операции). В течение первых 3—4 дней послеоперационного периода гидрокортизон вводят также парентерально, а затем постепенно переходят на обычные дозы препаратов заместительной терапии.

Прогноз при ранней диагностике и адекватной заместительной терапии, как правило, благоприятный. Больные не могут заниматься тяжелым физическим трудом. Лица, страдающие недостаточностью коры надпочечников, должны знать, что любое стрессовое состояние (инфекция, физическое или умственное перенапряжение и др.) требует увеличения приема глюкокортикоидов. Принцип

диспансерного наблюдения в отношении этих больных должен соблюдаться неукоснительно. Следует активно осуществлять и контролировать их трудоустройство, а также постоянно разъяснять окружающим необходимость щадящего режима в производственных и домашних условиях. Всем больным выдают специальную памятку, в которой указан рациональный график приема кортикостероидов и оптимальные для данного больного разовая и суточная дозы различных кортикостероидных препаратов. Подчеркивается необходимость немедленного обращения к врачу при появлении слабости, недомогания, повышении температуры, болях в животе, диарее и других признаках ухудшения состояния. Запрещаются употребление алкоголя, прием барбитуровых снотворных, использование щелочных минеральных вод для запивания таблеток, содержащих кортикостероиды.

Вторичная недостаточность коры надпочечников

Вторичная недостаточность коры надпочечников развивается в результате первичного поражения гипофиза и недостаточной секреции АКТГ, что приводит к двусторонней атрофии коры надпочечников.

Этиология и патогенез. Гипотетически можно предположить, что в некоторых случаях вторичная недостаточность коры надпочечников является в действительности третичной недостаточностью, т. е. недостаточность секреции АКТГ не связана с наличием патологического процесса в гипофизе, а есть результат первичного поражения гипоталамической области и снижения или отсутствия секреции кортиколиберина. Подтверждение такого предположения является делом будущего.

Снижение секреции АКТГ возможно при поражении гипоталамо-гипофизарной области опухолевым или другим процессом (базальный менингит, гистиоцитоз и др.), а также при врожденной или приобретенной сосудистой патологии. Как правило, недостаточность секреции АКТГ сопровождается нарушением секреции и других тропных гормонов гипофиза: гонадотропного, соматотропного и тиротропного. Очень редко встречается изолированная недостаточность секреции АКТГ (см. «Гипопитуитаризм»).

Необходимо отметить ятрогенную недостаточность секреции АКТГ, связанную с длительным приемом с лечебной целью различных глюкокортикоидов. Длительная недостаточность секреции АКТГ приводит не только к функциональным, но и к морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон. Клубочковая зона и, следовательно, секреция минералокортикоидов страдают в меньшей степени. Атрофические изменения коры надпочечников могут достигать такой степени, что даже длительная стимуляция АКТГ не приводит к восстановлению секреции кортикостероидов.

Клиническая картина. При вторичной недостаточности коры надпочечников клиника не отличается от таковой при первичной

надпочечниковой недостаточности, за исключением отсутствия гиперпигментации. Раньше такие случаи расценивали как «белый аддисонизм». Кроме того, при вторичной надпочечниковой недостаточности в меньшей степени выражены или даже отсутствуют симптомы недостаточности минералокортикоидов. Однако наряду с недостатком секреции АКТГ имеются клинические признаки недостаточности секреции гонадотропинов и других тропных гормонов гипофиза, что отсутствует при первичной надпочечниковой недостаточности.

Для выявления недостаточности секреции АКТГ проводят пробу с инсулином, лизин-вазопрессином. Кроме того, проба со стимуляцией АКТГ или синактеном позволяет подтвердить вторичный генез надпочечниковой недостаточности. Для предупреждения развития острой недостаточности коры надпочечников АКТГ или синактен вводят лишь после предварительного приема преднизолона (см. выше).

Лечение. Заместительная терапия проводится глюкокортикоидами (кортизон, гидрокортизон). Назначение минералокортикоидов не требуется. При явлениях недостаточности секреции других тропных гормонов гипофиза необходима соответствующая заместительная терапия. При развитии острой надпочечниковой недостаточности требуется энергичная терапия глюкокортикоидами. Введение АКТГ в этих ситуациях не показано, так как атрофированная кора надпочечников не в состоянии обеспечить организм необходимым количеством кортикостероидов.

Острая недостаточность коры надпочечников

Острая недостаточность коры надпочечников — синдром, развивающийся в результате резкого снижения или полного выключения функции коры надпочечников.

Этиология и патогенез. Острая недостаточность коры надпочечников может быть осложнением первичной или вторичной хронической недостаточности (неадекватная заместительная терапия, снижение дозы или отмена глюкокортикостероидов, стрессовые ситуации — инфекция, травма, операция).

Первичная острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса — Фридериксена) является следствием внутриутробного кровоизлияния в надпочечники во время тяжелых или осложненных родов, кровоизлияния в надпочечники при менингококковой или другой тяжелой септической инфекции, при синдроме острой диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, а также в результате острого тромбоза сосудов надпочечников.

Синдром Уотерхауса — Фридериксена, как и первичная хроническая недостаточность коры надпочечников, связан с разрушением коры. Поскольку деструктивный процесс в этом случае протекает интенсивнее (обычно это кровоизлияние в надпочечники, реже острая ишемия), синдром недостаточности коры надпочечников развивается внезапно, без предшествующей стадии хро-

нического дефицита кортикостероидов. Патогенез классического синдрома Уотерхауса — Фридериксена, возникшего на фоне тяжелой, остро текущей (обычно септической) инфекции, окончательно не выяснен. Высказывается мнение, что этот синдром является частным случаем так называемого общего адаптационного синдрома, т. е. следствием тяжелого сепсиса, вызывающего перенапряжение и истощение адаптационных гипофизарно-адреналовых механизмов. Такая точка зрения подтверждается тем, что во многих случаях типичного (по этиологии и клинической картине) синдрома Уотерхауса — Фридериксена в надпочечниках отсутствуют анатомические изменения. По-видимому, таков же механизм развития острой надпочечниковой недостаточности у новорожденных в процессе осложненных родов или у беременных с тяжелым токсикозом, но не исключено, что во всех рассматриваемых случаях этот синдром является следствием каких-то других механизмов.

Острая надпочечниковая недостаточность изредка осложняет некоторые системные заболевания (узелковый периартериит, системная красная волчанка и др.). Наблюдаемые в этих случаях кровоизлияния в надпочечниках или их острая ишемия обусловлены тромбозом центральной надпочечниковой вены или (чрезвычайно редко) тромбозом либо эмболией многочисленных мелких артериальных сосудов надпочечников.

Если рассматривать синдром Уотерхауса — Фридериксена как стадию истощения общего адаптационного синдрома, то, очевидно, сюда же следует отнести и надпочечниковый (аддисонический) криз, развивающийся иногда во время тяжелых соматических заболеваний, обширных травм или сложных хирургических вмешательств. Адаптивная роль гипофизарно-адреналовой системы в формировании ответных реакций на воздействие экзогенных и эндогенных факторов установлена и общепризнана. В соответствии с теорией общего адаптационного синдрома при длительном воздействии неблагоприятных (стрессовых) факторов развивается стадия истощения, которая сопровождается снижением функции надпочечников и морфологическими изменениями в их коре [Селье, 1960]. Многочисленные клинические исследования подтвердили, что функция коры надпочечников снижается при тяжелых нагноительных заболеваниях, туберкулезе легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественных опухолях, пороках сердца и др.

При обширных ожогах, тяжелых множественных переломах, массивных кровопотерях, а также тяжелом течении перечисленных выше заболеваний и во время хирургических вмешательств, предпринимаемых у этих больных, а также в послеоперационном периоде (особенно если он осложнился кровотечением, перитонитом, пневмонией, сепсисом и т. д.), относительная недостаточность надпочечников усугубляется и может развиться синдром острой их недостаточности.

Относительно редкой патогенетической разновидностью острой

недостаточности коры надпочечников является синдром, развивающийся при травматическом повреждении надпочечных желез, что иногда происходит при закрытых повреждениях почек, печени или селезенки в результате тупой травмы живота, поясничной области, падения с высоты и т. д. Реже травма надпочечников (тем более двусторонняя) является следствием обширных хирургических вмешательств на органах брюшной полости и забрюшинного пространства.

Хроническая или острая недостаточность коры надпочечников, патогенетически связанная с врожденным нарушением ферментных систем в надпочечниках или с изменением чувствительности к АКТГ соответствующих надпочечниковых структур, обычно развивается в младенческом или раннем детском возрасте. В этой группе больных наиболее частой причиной функциональной недостаточности коры надпочечников является адреногенитальный синдром, точнее, его сольтеряющая разновидность (синдром Дебре — Фибигера), связанная с ферментным дефектом гидроксилирования стероидного кольца в положении 21. При этой форме врожденной надпочечниковой гиперплазии развивается дефицит глюкокортикоидов и минералокортикоидов, что сопровождается выраженными метаболическими (главным образом электролитными) нарушениями.

Редким патологическим состоянием и, следовательно, редкой причиной острой недостаточности коры надпочечников является врожденная надпочечниковая ареактивность. Синдром, описанный Шепардом и др. (1959), развивается на 2-м году жизни и характеризуется неполноценной секреторной реакцией надпочечников на эндогенную стимуляцию АКТГ. Клинически синдром проявляется астенизацией, гиперпигментацией кожных покровов, мышечной слабостью и адинамией. Под действием различных провоцирующих (стрессовых) факторов, а иногда спонтанно может развиться острый пароксизм, характеризующийся неукротимой рвотой, гипотонией, судорогами и комой.

Большую группу среди лиц с повышенным риском развития острой недостаточности коры надпочечников в случае острых инфекционных заболеваний, травм и т. д. составляют больные, получающие с лечебной целью кортикостероиды.

Число больных, которым по поводу болезни Иценко — Кушинга или других заболеваний произведена двусторонняя адреналэктомия, постоянно возрастает. Острая недостаточность коры надпочечников у таких больных часто развивается в результате неадекватной заместительной терапии кортикостероидами (в частности, противопоказаны снотворные — барбитураты, которые ускоряют распад кортикостероидов в печени, в связи с чем эффект заместительной терапии снижается). Однако и хорошо подобранная доза кортикостероидов может оказаться недостаточной уже при легких простудных заболеваниях или повышенных физических нагрузках, тем более при операциях, травмах, родах. Все эти факторы также являются частой причиной острой недостаточности

коры надпочечников у больных после тотальной адреналэктомии. Острая недостаточность коры надпочечников неоднократно развивалась и после односторонней адреналэктомии.

Клиническая картина. Наиболее характерными клиническими признаками аддисонического криза являются тошнота, рвота, резчайщая мышечная слабость, высокая температура, сердечно-сосудистые расстройства, диарея, абдоминальный синдром и нарушения психики. Выраженность отдельных симптомов изменчива, что обусловливает разнообразие клинических форм криза.

Ведущим клиническим симптомом острой недостаточности надпочечников обычно является глубокое снижение артериального давления, которое чаще всего носит характер коллапса или кардиоваскулярного шока, резистентного к стандартной противошоковой терапии. В частности, аддисонический коллапс не устраняется катехоламинами, что дополнительно свидетельствует об отсутствии их дефицита даже при тотальной адреналэктомии. Более того, такие присущие аддисоническому кризу симптомы, как акроцианоз, профузный пот, похолодание конечностей, гипертермия, некоторые абдоминальные и психические симптомы, в определенной степени связаны именно с повышением активности симпатико-адреналовой системы. Психические расстройства широко варьируют как по форме, так и по глубине (заторможенность, оглушенность, галлюцинации, делирий, кома), поэтому нередко у больных с острой недостаточностью надпочечников ошибочно диагностируют маниакальный или параноидный психоз, токсический делириозный синдром, церебральную кому и др.

Абдоминальные симптомы аддисонического криза: тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, метеоризм, уменьшение перистальтических шумов, симптомы раздражения брюшины — также очень характерны. Довольно часто развивается острый геморрагический гастроэнтерит, сопровождающийся напряжением передней брюшной стенки, кровавой рвотой, меленой, т. е. типичной картиной острого желудочно-кишечного кровотечения. Если такая форма аддисонического криза наблюдается у больного после операции, возникает реальная угроза неоправданной и крайне опасной релапаротомии.

Диагноз острой недостаточности коры надпочечников основывается в первую очередь на данных клинической картины и подтверждается лабораторными исследованиями [см. «Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)»].

Лечение. Основным лечебным мероприятием после установления диагноза острой недостаточности коры надпочечников является массивная кортикостероидная терапия. Предпочтительнее использовать водорастворимые препараты гидрокортизона (кортизола), причем обязательно методом внутривенной инфузии, так как любой другой путь введения и другие кортикостероидные препараты при данном состоянии значительно менее эффективны.

В качестве первоначальной меры при аддисоническом кризе

нужно немедленно одномоментно ввести в вену 100 мг гидрокортизона гемисукцината. В дальнейшем постоянную внутривенную инфузию водорастворимого гидрокортизона осуществляют вместе с инфузией изотонического раствора хлорида натрия и 5 % раствора глюкозы (для предупреждения гипогликемии) со скоростью 1 л за первые $1^1/_2$ ч.

Несмотря на то что при аддисоническом кризе содержание натрия в сыворотке крови обычно резко снижено, переливание гипертонического раствора не показано, за исключением тех редких случаев, когда в крови значительно повышена концентрация калия. Обычно после введения гидрокортизона быстро снижается содержание калия в сыворотке крови в связи с его перемещением в межклеточные пространства. В этой связи необходимо более частое определение уровня калия в сыворотке крови для своевременного выявления угрожающей гипокалиемии и предупреждения этого осложнения.

Проводимая в сочетании с гормональной терапией внутривенная инфузионная терапия направлена на коррекцию имеющихся нарушений водно-электролитного, углеводного и белкового обмена. В первые сутки объем внутривенной инфузии составляет 3—4 л и включает 300—400 мг кортизола (гидрокортизона), изотонический раствор хлорида натрия, 5 % раствор глюкозы и другие растворы, необходимые для полной коррекции водно-электролитных нарушений. Дополнительно вводят легкоусвояемые белковые препараты (альбумин, протеин, аминозол и др.). Объемное соотношение перечисленных растворов зависит от динамики клинического статуса и данных лабораторного контроля. Особое внимание следует обращать на адекватную коррекцию (под тщательным лабораторным контролем) электролитных нарушений, так как при острой недостаточности надпочечников имеющаяся гиперкалиемия тем более опасна, что чувствительность миокарда к избытку ионов калия и склонность к развитию тяжелых нарушений возбудимости и проводимости (вплоть до фибрилляции желудочков) у таких больных повышены. Для предотвращения указанных осложнений лечение аддисонического криза должно сопровождаться мониторным ЭКГ-наблюдением.

Большинство отечественных ученых рекомендуют дополнительно к инфузии кортизона при аддисоническом кризе вводить минералокортикоиды (ДОКА) или гормоны мозгового вещества надпочечников (адреналин, норадреналин). Несмотря на то что при аддисоновой болезни наряду с поражением коры надпочечника в патологический процесс вовлекается и мозговое вещество его (особенно при туберкулезном или другом деструктивном поражении надпочечника), недостаточности катехоламинов нет. Очевидно, нет нужды и в применении минералокортикоидов, так как доза кортизола свыше 100 мг оказывает достаточное минералокортикоидное действие.

Обычно со 2-го дня лечения необходимое количество жидкости вводят внутрь. Суточная доза кортизола при этом снижается до

100—150 мг, а на 3-й день — до 50—75 мг. В этот период, если минералокортикоидное действие указанных доз кортизола проявляется недостаточно, следует добавить гормоны минералокортикоидного действия (ДОКА, 3-метил-ДОКА) или фторкортизон в дозе 0,05—0,2 мг в день.

В дополнение к патогенетической гормональной и инфузионной терапии проводится этиотропное лечение, направленное на устранение причинного фактора недостаточности коры надпочечников (антитоксическая: противошоковая, гемостатическая, антибиотикотерапия и т. д.). Симптоматическое лечение состоит в назначении кардиотропных, аналептических, седативных, витаминных и других препаратов по показаниям.

Своевременное выявление скрытой недостаточности коры надпочечников и адекватная заместительная терапия кортикостероидными гормонами под постоянным контролем — наиболее эффективные методы профилактики аддисонического криза.

АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Адреногенитальный синдром — собирательное понятие, включающее клинические симптомы, развитие которых связано с нарушением секреции кортикостероидов вследствие врожденного дефекта ферментов, ответственных за биосинтез этих гормонов. Снижение образования кортизола приводит к повышению секреции АКТГ с последующим развитием гиперплазии коры надпочечников. Для адреногенитального синдрома характерна триада: низкий уровень кортизола, высокое содержание АКТГ в крови и двусторонная гиперплазия коры надпочечников.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников является следствием нарушения активности ферментов, осуществляющих биосинтез стероидов в ней. Эти ферменты контролируют биосинтез гормонов не только в надпочечниках, но и в половых железах, поэтому при данной патологии имеется также нарушение секреции половых гормонов.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников встречается не столь редко и составляет от 1:5000 до 1:67 000. Исследования показали наличие аутосомно-рецессивного пути наследования. Врожденная гиперплазия коры надпочечников может быть подразделена на следующие формы: недостаточность 21-гидроксилазы, недостаточность 11 ß-гидроксилазы, недостаточность 3 ß-гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17 α-гидроксилазы, недостаточность 18 ß-гидроксилазы, недостаточность 18-дегидрогеназы и липидная гиперплазия коры надпочечников.

Недостаточность 21-гидроксилазы. Встречается наиболее часто из перечисленных нарушений и протекает в виде двух клинических форм: вирильного и сольтеряющего синдрома.

Вирильная форма этого синдрома связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы. Как правило, при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышения секреции АКТГ, т. е уровень кортизола в крови снижен незначительно или определяется на нижней границе нормы. Повышенная секреция АКТГ, однако, приводит к образованию значительного количества андрогенов, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона, которые угнетают сользадерживающую активность альдостерона на уровне канальцев почек. Повышение уровня ренина в плазме крови приводит к компенсаторному усилению секреции альдостерона. Таким образом, компенсаторные механизмы (усиление секреции АКТГ), посредством которых осуществляется нормализация секреции кортизола и альдостерона, приводят к избыточному образованию андрогенов, в частности андростендиона (см. «Гормоны надпочечника»). Содержание андростендиона в крови значительно повышено, и хотя этот стероид обладает незначительной биологической активностью, однако на периферии он конвертируется в тестостерон, который и ответствен за развитие вирилизации. Отмечается повышение экскреции андрогенов, имеющих кислород в положении C_{11}. Если у здоровых лиц соотношение выделения с мочой 11-дезокси-17-кетостероидов и 11-окси-17-кетостероидов составляет 4 : 1, то у больных вирильной формой синдрома это соотношение 1 : 1. Характерно также для недостаточности 21-гидроксилазы избыточное выделение прегнантриола и его метаболита 17-гидроксипрогестерона.

Клиническая картина. Вирильная форма синдрома обусловлена повышенной секрецией андрогенов, и у плода женского пола избыток приводит к маскулинизации наружных половых органов (увеличение клитора, изменение половых губ вплоть до закрытия входа во влагалище). Наружные гениталии в этих случаях приобретают вид мужских половых органов: мошонка без яичек и гипоспадия. Внутренние половые органы остаются женскими: яичники, матка с придатками. У плодов мужского пола недостаточность 21-гидроксилазы приводит к небольшим изменениям: незначительное увеличение наружных половых органов, полового члена и пигментации мошонки.

В постнатальном периоде продолжающаяся избыточная секреция андрогенов усиливает явления вирилизации. Появляются преждевременное оволосение на лобке, в подмышечных впадинах, на лице, туловище, акне. У некоторых мальчиков значительно увеличивается половой член и возникают эрекции. Отмечается ускорение роста и окостенения скелета, развития мышечной системы. Вначале больные обгоняют в росте своих сверстников, а в дальнейшем в связи с преждевременным закрытием зон роста отстают. У девочек также прогрессируют явления вирилизации, телосложение — по мужскому типу. В пубертатный период менструации не наступают, так как повышенное количество андрогенов, секретируемое надпочечниками по принципу обратной связи, тормозит образование и выделение гонадотропинов, которое в

нормальных условиях в этот период увеличивается. У мальчиков по этой же причине угнетается развитие яичек, которые остаются маленькими. Однако в некоторых случаях частично сохраняется функция половых желез, и у девочек могут наблюдаться менструации, как правило, скудные и нерегулярные, а у мальчиков — явления сперматогенеза.

Диагностика вирильной формы синдрома недостаточности 21-гидроксилазы основывается на данных клинической картины, определения экскреции с мочой 17-КС (суммарных и по фракциям) и прегнантриола, уровня андрогенов и 17-гидроксипрогестерона в плазме крови. Лабораторные исследования позволяют выявить повышение экскреции 11-окси-17-кетостероидов, а также андростерона, этиохоланолона, увеличение содержания в крови андростендиона и снижение уровня тестостерона. Экскреция прегнантриола с мочой резко повышена. Концентрация 17-гидроксипрогестерона в плазме крови также увеличена, тогда как содержание кортизола в крови и экскреция 17-ОКС — на нижних границах нормы. Уровень ренина в плазме крови и скорость секреции альдостерона повышены.

Лечение. До применения кортикостероидов больные, как правило, при резко выраженной форме заболевания умирали в первые годы жизни при явлениях надпочечниковой недостаточности. Синтез кортикостероидов и их применение изменили судьбу этих больных. Основным видом лечения является прием кортизола или его аналогов (кортизон, преднизолон). Начальные дозы кортикостероидов должны быть в 2 раза выше физиологических, и после нормализации лабораторных показателей (17-КС и прегнантриол) дозы постепенно снижают до минимальных, при которых указанные выше показатели остаются в пределах нормы.

Для детей в возрасте до 2 лет начальные дозы составляют 30 мг кортизола (7,5 мг преднизолона), в возрасте 2 и 6 лет — соответственно 50 и 10 мг, для взрослых — 100 мг кортизола в сутки (20 мг преднизолона).

Некоторые ученые рекомендуют начинать лечение с небольшой дозы кортикостероидов, постепенно увеличивая ее, добиваясь нормализации выделения 17-КС и прегнантриола.

Чем раньше начата терапия глюкокортикоидами, тем лучше результаты лечения. Снижение секреции АКТГ под влиянием приема глюкокортикоидов приводит к уменьшению образования андрогенов, нормализации их секреции и прекращению вирилизации. При различных стрессорных ситуациях (инфекция, операция, травмы и др.) дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать.

Сольтеряющая форма синдрома. Более глубокое нарушение, при котором низкая секреция кортизола и альдостерона, несмотря на избыточное образование АКТГ. Таким образом, если при вирильной форме влияние на потерю натрия организмом избыточно образующихся предшественников кортизола (прогестерона и 17-гидроксипрогестерона) компенсируется секрецией альдостерона, то при сольтеряющей форме вследствие более глубокого нарушения

дефекта 21-гидроксилазы снижено образование альдостерона и результатом такого комбинированного действия является развитие клинической картины, протекающей по типу острой недостаточности коры надпочечников. Уровень ренина в сыворотке крови повышен; отмечается гипертрофия юкстагломерулярного аппарата почки. Повышается содержание и ангиотензина в крови, который также способствует потере натрия через почки. Наряду с этим более резко выражены симптомы вирилизации, особенно у плодов женского пола (полное заращение половой щели и появление мошоночноподобного образования — псевдогермафродитизм).

Клиническая картина. У новорожденных при рождении выявляются отмеченные изменения наружных половых органов, пигментация кожи, снижается масса тела вследствие избыточной потери натрия и дегидратации организма. Уровень калия в крови повышен, натрия и хлоридов — снижен. На 5—10-день после рождения развивается картина острой недостаточности коры надпочечников: рвота, диарея, боль в животе, апатия, и часто это состояние расценивается как пилоростеноз, для которого характерен гипокалиемический алкалоз. В отсутствие патогенетической терапии развиваются явления сердечно-сосудистой недостаточности и смерть наступает от внезапной остановки сердца вследствие гиперкалиемии.

Диагностика основывается на определении уровня электролитов в крови, наличии повышенного содержания 17-гидроксипрогестерона в плазме крови и значительной экскреции с мочой прегнантриола и 17-КС. При вирилизации необходимо определение полового хроматина.

Лечение. Больные нуждаются в повышенном количестве жидкости и хлорида натрия. Рекомендуется внутривенное введение раствора, содержащего 0,9 % хлорида натрия и 5 % глюкозы, из расчета 40—60 мл на 1 мг массы тела. В некоторых случаях количество жидкости увеличивается до 100 мл/кг. При острой недостаточности коры надпочечников наряду с этим назначают кортизол в суточной дозе 50—75 мг. В период такой терапии необходимо опасаться развития отека легких, сердечной недостаточности и гипернатриемии. Дополнительное введение калия не показано. Как и при любом виде надпочечниковой недостаточности, противопоказаны обезболивающие вещества (морфин и др.) и барбитураты [Мигеон К., 1979].

При выходе больного из состояния острой недостаточности коры надпочечников продолжают заместительную терапию, включающую наряду с приемом глюкокортикоидов (кортизола 20—25 мг/сут, преднизолона 5—7 мг/сут) и минералокортикоиды (ДОКА, 3-метилацетат дезоксикортикостерона, фторгидрокортизона 0,05—0,1—0,2 мг/сут). Адекватность заместительной терапии определяется по экскреции 17-КС и прегнантриола и нормализации секреции АКТГ.

Недостаточность 11β-гидроксилазы. Приводит к повышенному образованию 11-дезоксикортикостерона, который, как известно,

оказывает минералокортикоидное действие, способствуя задержке натрия в организме и развитию артериальной гипертензии. Недостаточное образование кортизола приводит по принципу обратной связи к гиперсекреции АКТГ, гиперплазии коры надпочечников. Наряду с повышением образования дезоксикортикостерона наблюдается увеличение секреции андрогенов, способствующих развитию различной степени вирилизации. При этой патологии отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почки и уровень ренина в плазме крови не повышен.

Диагностика недостаточности 11ß-гидроксилазы основывается на клинической картине (артериальная гипертензия и вирилизация), а также на данных лабораторного исследования (повышение экскреции 17-КС, прегнантриола, тетрагидрокортизола и его производных). Проба с дексаметазоном устанавливает снижение выделения 17-КС и 17-гидроксикортикостероидов (дериваты тетрагидрокортизона) [Раскин А. М., 1977].

Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к нормализации секреции АКТГ, дезоксикортикостерона и андрогенов, что клинически проявляется нормализацией артериального давления и уменьшением или исчезновением симптомов вирилизации.

Недостаточность 3ß-гидроксистероидной дегидрогеназы. Сравнительно редкая форма адреногенитального синдрома, проявляющаяся нарушением образования кортизола, альдостерона, а также снижением конверсии дегидроэпиандростерона в андростендион и последнего в тестостерон. Недостаточность образования минералокортикоидов (альдостерона) проявляется клинической картиной сольтеряющего синдрома.

У мальчиков вирилизация проявляется в виде ускоренного роста и увеличения наружных половых органов, тогда как у девочек отмечается умеренная вирилизация вследствие того, что дегидроэпиандростерон оказывает слабое андрогенное действие.

Лечение проводится кортизолом или преднизолоном, прием которого приводит к снижению секреции АКТГ. В некоторых случаях требуется назначение минералокортикоидов (фторгидрокортизона).

Недостаточность 17α-гидроксилазы. Приводит к частичной или полной блокаде образования кортизола, тогда как секреция кортикостерона и дезоксикортикостерона не нарушается. Недостаток секреции кортизола является причиной повышенного образования АКТГ и последующей гиперплазии коры надпочечников, в которой стероидогенез сдвигается в сторону избыточного образования дезоксикортикостерона, уровень которого в плазме крови значительно повышен. Под влиянием избытка дезоксикортикостерона отмечаются задержка натрия в организме и артериальная гипертензия. Наблюдающаяся при этом гиперволемия вызывает снижение активности ренин-ангиотензинной системы. Секреция альдостерона также значительно понижена. 17-Гидроксилирование является необходимым этапом в образовании андрогенов, поэтому

оно также уменьшается и, естественно, приводит к снижению образования эстрогенов.

В связи с тем что кортикостерон обладает глюкокортикоидной активностью, недостаточность глюкокортикоидов не проявляется так резко, как при дефекте других ферментов стероидогенеза. Однако повышение уровня кортикостерона и дезоксикортикостерона способствует развитию гипертонии и гипокалиемии. Недостаток андрогенов приводит к нарушению формирования наружных половых органов у мальчиков с явлениями псевдогермафродитизма, а в пубертатном возрасте — к развитию гинекомастии. Отсутствие функционального ответа яичек на действие гонадотропных гормонов является причиной инфантилизма у таких мальчиков и девочек в пубертатном периоде. Применение тестостерона в этот период приводит к маскулинизации. Для диагностики недостаточности 17α-гидроксилазы наряду с наличием у мальчиков псевдогермафродитизма необходимо определение полового хроматина и кариотипа, который соответствует мужскому полу — XY. В крови определяется повышение содержания АКТГ, кортикостерона и дезоксикортикостерона при снижении уровня кортизола и альдостерона.

У девочек диагностика этого нарушения затруднена, так как наружные половые органы развиты нормально и лишь в период полового созревания выявляется недостаточность функции яичников. Наличие гипертонии и гипокалиемии позволяет заподозрить это заболевание и провести соответствующее определение уровня гормонов в крови. Для недостаточности 17α-гидроксилазы установлен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к снижению секреции АКТГ, уменьшению образования кортикостерона и дезоксикортикостерона и нормализации артериального давления. В препубертатный период показано назначение половых гормонов.

В случае задержки яичек в брюшной полости и развития наружных половых органов у мальчиков по женскому типу некоторые ученые рекомендуют удаление таких яичек из-за возможности их злокачественного перерождения; после этого проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами.

Недостаточность 18ß-гидроксилазы. Проявляется снижением образования альдостерона, тогда как биосинтез предшественников альдостерона — кортикостерона и дезоксикортикостерона — остается ненарушенным. Клинически недостаточность 18ß-гидроксилазы протекает в виде сольтеряющего синдрома. Биосинтез других кортикостероидов (кортизола и др.) не нарушен, поэтому секреция АКТГ у таких больных в норме. В этой связи отсутствуют признаки вирилизации и пигментации, характерные для других форм адреногенитального синдрома. В большинстве случаев недостаточность 18ß-гидроксилазы протекает в компенсированной форме; кортикостерон и дезоксикортикостерон оказывают незначительное минералокортикоидное действие, и, как правило, дополнительного приема хлорида натрия с пищей достаточно для поддержания

обмена электролитов на нормальном уровне. Лишь в некоторых случаях для этого требуется назначение фторкортизона или других минералокортикоидов (ДОКСА и др.).

Недостаточность 18-дегидрогеназы. Сравнительно редкое нарушение биосинтеза минералокортикоидов, при котором изменяется конечный этап в образовании альдостерона, а именно переход 18-гидроксикортикостерона в альдостерон. Наиболее компенсированное и клинически менее выраженное нарушение биосинтеза кортикостероидов. Клинически заболевание проявляется некоторыми симптомами сольтеряющего синдрома — гипоальдостеронизма. Лечение не отличается от проводимого при недостаточности 18ß-гидроксилазы.

Липидная гиперплазия надпочечников. Наиболее тяжелое нарушение биосинтеза кортикостероидов, при котором имеется недостаточность десмолазы, осуществляющей наиболее ранний этап биосинтеза, а именно образование прегненолона из холестерина. Таким образом блокируется синтез альдостерона, кортизола, андрогенов, и такая патология несовместима с жизнью. Новорожденные умирают в первые дни жизни. На вскрытии обнаруживаются увеличенные в размерах надпочечники с высоким содержанием липидов, в основном холестерина. Нарушение биосинтеза стероидов наблюдается не только в надпочечниках, но и в половых железах, и у плодов мужского пола в отсутствие андрогенов развитие наружных половых органов происходит по женскому типу. Правильное установление пола в этих случаях возможно лишь при определении полового хроматина и кариотипа. При ранней диагностике необходима немедленная заместительная терапия, включающая кортизол, минералокортикоиды, а также дополнительный прием хлорида натрия. Прогноз неблагоприятный.

Вирилизирующие опухоли коры надпочечников

Вирилизирующие опухоли коры надпочечников, или андростеромы, встречаются сравнительно редко. Эти опухоли секретируют андрогены, избытком которых обусловливается клиническая картина заболевания. Андростеромы в 2 раза чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, и проявляются клинической картиной адреногенитального синдрома. Андростеромы нередко встречаются на первом году жизни. Если при врожденной гиперплазии коры надпочечников явления вирилизации вследствие врожденного нарушения биосинтеза кортикостероидов развиваются уже в период внутриутробного развития и выявляются при рождении, то при вирилизирующих опухолях коры надпочечников — только в постнатальном периоде, в зависимости от времени возникновения опухоли. Это различие необходимо иметь в виду при дифференциальной диагностике адреногенитального синдрома.

Макроскопически андростеромы — твердые, заключенные в соединительнотканную капсулу опухоли, и без гистологического исследования трудно определить их доброкачественность или зло-

качественность. Правда, злокачественные опухоли всегда больше, чем доброкачественные, и имеют более развитую сосудистую сеть. В некоторых случаях опухоль прорастает соединительнотканную капсулу и распространяется на ткань почки. Возможно метастазирование в легкие, печень или другие органы. На разрезе опухоль может быть гетерогенной с участками кальцификаций, кровоизлияний и некроза. Гистологически характерны полиморфизм клеток, наличие многоядерных гигантских клеток, инфильтрирующий рост которых выявляется и в других злокачественных опухолях.

Клиническая картина. При наличии андростеромы у девочек развиваются симптомы вирилизации: рост волос на лобке, увеличение клитора в пубертатный период, отсутствие роста молочных желез, менструации не наступают. При этом характерны ускоренный рост организма, усиление развития мускулатуры, преждевременное закрытие зон роста.

У мальчиков при наличии андростеромы наблюдаются признаки преждевременного полового созревания: оволосение на лобке, увеличение наружных половых органов, тогда как яички остаются маленькими, недоразвитыми. Мышечная система развита хорошо, отмечаются ускоренный рост и преждевременное созревание скелета. Несмотря на ускоренное физическое и половое созревание, психическое развитие соответствует возрасту.

У женщин (рис. 31) андростеромы встречаются в возрасте 30—40 лет и проявляются огрубением голоса, гирсутизмом, прекращением менструаций, уменьшением молочных желез, увеличением клитора, атрофией матки, перераспределением подкожной жировой клетчатки по мужскому типу, иногда облысением. В большинстве случаев отмечается повышение либидо.

У мужчин симптомы вирилизации протекают незаметно и андростерома может быть выявлена случайно.

Лабораторная диагностика. Экскреция 17-КС с мочой резко повышена, иногда 200—600 мг в сутки, в основном за счет дегидроэпиандростерона. Увеличивается в несколько раз концентрация его в плазме крови. Прием дексаметазона не изменяет скорость и количество секретируемых андрогенов. Это свидетельствует о том, что опухоль коры надпочечников не находится под контролем АКТГ. Экскреция 17-ОКС и содержание кортизола в крови, как правило, в норме [Старкова Н. Т., 1979].

Диагноз основывается на данных клинической картины, повышении экскреции 17-КС и отрицательной пробе с дексаметазоном. Для выявления опухоли надпочечника применяется ретропневмоперитонеум в сочетании с нисходящей пиелографией, а также сканирование надпочечников.

Дифференциальная диагностика проводится с опухолями яичника (арренобластома и др.), которые протекают с явлениями вирилизации. Выделение 17-КС в этих случаях умеренно повышено. Необходимо тщательное гинекологическое обследование.

У мальчиков опухоль яичка, развивающаяся из клеток Лейдига, протекает с клинической картиной вирилизирующей опухоли

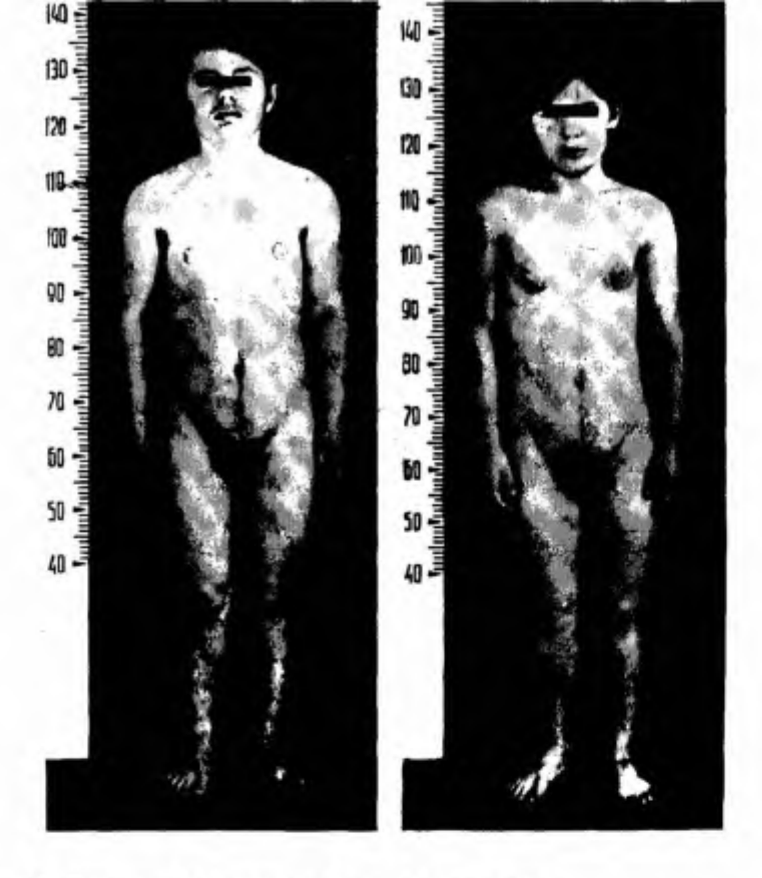


Рис. 31. Больные с адреногенитальным синдромом.

коры надпочечников. Выделение 17-КС также повышено, но физикальное обследование позволяет обнаружить резкое увеличение одного яичка.

Синдром преждевременного полового созревания у мальчиков характеризуется такой же клинической картиной и связан с ранним созреванием гипоталамо-гипофизарной системы. Секреция гонадотропинов в этих случаях соответствует уровню, наблюдаемому у юношей в пубертатном периоде, тогда как при андростероме концентрация гонадотропинов в крови снижена.

Необходимо иметь в виду, что некоторые гепатомы, как правило, злокачественные, могут секретировать гонадотропины и вследствие этого приводить к развитию признаков преждевременного полового созревания и вирилизации. Наличие увеличенной в размерах печени помогает правильной диагностике.

Лечение. Хирургическое. В случае наличия метастазов операции сочетается с рентгено- и химиотерапией (хлодитан, аминоглутетимид и др.).

Феминизирующие опухоли коры надпочечников

Опухоли коры надпочечников, вырабатывающие эстрогены, встречаются редко, чаще у детей. Однако из их общего количества 40—50 % феминизирующих опухолей развиваются у взрослых мужчин, тогда как у женщин такие опухоли не описаны, что, видимо, связано с трудностью диагностики повышенной феминизации организма.

Клиническая картина. Наиболее частым симптомом заболевания является гинекомастия, наблюдаемая в 98 % случаев. Гинекомастия встречается как у мальчиков, так и у мужчин. Кроме того, развивается атрофия яичек, снижается либидо и потенция, уменьшается рост бороды и усов, однако размеры полового члена и предстательной железы не изменяются. Часто наблюдается олигоспермия. У некоторых больных появляется пигментация ареол молочных желез и даже секреция из них, наблюдаемая при надавливании на область соска. Редко, но может встречаться артериальная гипертензия [Раскин А. М., 1977].

У мальчиков признаками являются гинекомастия и преждевременное созревание костей. Размер полового члена и яичек соответствует возрасту.

Феминизирующая опухоль коры надпочечников у девочек сопровождается клинической картиной преждевременного полового созревания: увеличение молочных желез и наружных половых органов, оволосение на лобке, ускорение роста организма, преждевременное созревание скелета, влагалищные кровотечения.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Экскреция эстрогенов с мочой повышена у всех больных и соотношение эстрона, эстрадиола и эстриола такое же, как и у здоровых взрослых женщин. Содержание гонадотропинов в крови и выделение их с мочой снижены. У некоторых больных может быть повышено выделение 17-КС и дегидроэпиандростерона. При пробе с дексаметазоном изменения экскреции 17-КС не наблюдается.

Дифференциальная диагностика проводится с синдромом Клайнфелтера, для которого также характерна гинекомастия. Наличие полового хроматина в большинстве клеток слизистой оболочки рта, патологического кариотипа (обычно 47 XXY), высокое содержание гонадотропинов в крови и повышенная экскреция их с мочой являются главными критериями, позволяющими правильно поставить диагноз синдрома Клайнфелтера.

Гинекомастия встречается при тиротоксикозе и заболеваниях печени, в случае приема некоторых лекарственных препаратов (резерпин, наперстянка, мепробамат).

Умеренная преходящая гинекомастия может наблюдаться в пубертатном периоде, не требует лечения и проходит спонтанно.

При преждевременном идиопатическом половом созревании у девочек выделение 17-КС с мочой в норме, а содержание гонадотропинов и выделение их с мочой повышены.

Лечение. Хирургическое. В послеоперационном периоде уменьшается гинекомастия, восстанавливаются либидо и сперматогенез. Для профилактики возможной острой недостаточности коры надпочечников удаление феминизирующих опухолей, как и андростером, проводится на фоне глюкокортикоидной терапии. У взрослых мужчин удаленные опухоли, как правило, злокачественные, что обусловливает возможность появления метастазов в различные сроки после операции.

ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ (ГИПОРЕНИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ, СИНДРОМ КОННА)

В 1955 г. Конн описал синдром, сопровождающийся артериальной гипертензией и снижением уровня калия в сыворотке крови, развитие которого связано с аденомой коры надпочечников, секретирующей альдостерон. Эта патология получила название синдрома Конна.

Среди страдающих артериальной гипертензией 0,5—1,5 % составляют больные, у которых причиной гипертонии является первичный альдостеронизм. Чаще первичный альдостеронизм встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 3:1), в возрасте 30—40 лет.

Этиология и патогенез. Установлено, что в 60 % случаев первичный альдостеронизм обусловлен аденомой коры надпочечника, которая, как правило, бывает односторонней, размером не более 4 см. Множественные и двусторонние аденомы встречаются исключительно редко. В ряде случаев (около 15—25 %) развитие первичного альдостеронизма связано с двусторонней мелко- или крупноузелковой гиперплазией коры надпочечников (так называемый идиопатический, или псевдопервичный, альдостеронизм). Указанные изменения обнаруживаются в клубочковой зоне гиперплазированных надпочечников, где секретируется избыточное количество альдостерона, что является причиной развития артериальной гипертензии, гипокалиемии и снижения ренина в плазме крови.

Если при наличии аденомы (синдром Конна) биосинтез альдостерона не зависит от секреции АКТГ, то при мелко- или крупноузелковой гиперплазии коры надпочечников образование альдостерона контролируется АКТГ.

Сравнительно редко причиной первичного альдостеронизма является злокачественная опухоль коры надпочечников. Исключительно редкая форма первичного альдостеронизма — альдостеронизм, который сочетается с двусторонней мелкоузелковой гипер-

плазией коры надпочечников и при котором прием глюкокортикоидов приводит к снижению артериального давления и восстановлению обмена калия (дексаметазонзависимая форма).

Клиническая картина. Основным и постоянным симптомом первичного альдостеронизма является стойкая артериальная гипертензия, иногда сопровождающаяся сильными головными болями в лобной области. Развитие гипертензии связано с повышением под влиянием альдостерона реабсорбции натрия в почечных канальцах, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости, повышению общего содержания натрия в организме, увеличению объема внутрисосудистой жидкости, отеку сосудистой стенки, которая становится патологически восприимчивой к прессорным влияниям, и к стойкому повышению артериального давления. Почти во всех случаях первичный альдостеронизм протекает с гипокалиемией вследствие избыточной потери калия почками под влиянием альдостерона. Полидипсия и полиурия в ночное время наряду с нервно-мышечными проявлениями (слабость, парестезии, приступы миоплегии) являются обязательными компонентами гипокалиемического синдрома. Полиурия достигает 4 л в сутки. Никтурия, низкая относительная плотность мочи, щелочная ее реакция и умеренная протеинурия являются следствием калиопенической нефропатии.

Почти у половины больных выявляется нарушение толерантности глюкозы, сочетающееся со снижением уровня инсулина в крови, что может быть связано с гипокалиемией. Характерны для первичного альдостеронизма нарушение сердечного ритма, развитие парезов и даже тетании после приема тиазидовых диуретиков, применяемых для лечения гипертензии, усиливающих выделение калия с мочой и провоцирующих таким образом развитие тяжелой гипокалиемии.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Предположение о возможности первичного альдостеронизма основывается на наличии у больного постоянной гипертонии, сочетающейся с приступами гипокалиемии, протекающей с характерными нервно-мышечными и почечными признаками. У больных с первичным альдостеронизмом приступ гипокалиемии (ниже 3 ммоль/л) может быть вызван, как уже отмечалось, приемом тиазидовых диуретиков. Содержание альдостерона в крови и его экскреции с мочой увеличены, а активность ренина в плазме крови низкая.

Кроме того, для дифференциальной диагностики заболевания применяются следующие пробы. Проба с нагрузкой натрием. Больной в течение 3—4 дней принимает ежедневно по 200 ммоль хлорида натрия (9 таблеток по 1 г). У практически здоровых лиц с нормальной регуляцией секреции альдостерона уровень калия сыворотки крови останется без изменений, тогда как при первичном альдостеронизме содержание калия в сыворотке крови снизится до 3—3,5 ммоль/л.

Проба с нагрузкой спиронолактоном. Проводится для подтверждения развития гипокалиемии вследствие из-

быточной секреции альдостерона. Больной, находящийся на диете с нормальным содержанием хлорида натрия (около 6 г в сутки), в течение 3 дней получает антагонист альдостерона — альдактон (верошпирон) по 100 мг 4 раза в день. На 4-й день в сыворотке крови определяют содержание калия, и повышение его уровня более чем на 1 ммоль/л по сравнению с исходным подтверждает развитие гипокалиемии вследствие избытка альдостерона.

Проба с фуросемидом (лазикс). Больной принимает внутрь 80 мг фуросемида, и через 3 ч берут кровь для определения уровня ренина и альдостерона. В период пробы больной находится в вертикальном положении (ходит). Перед проведением пробы больной должен находиться на диете с нормальным содержанием хлорида натрия (около 6 г в сутки), в течение недели не получать никаких гипотензивных препаратов и в течение 3 нед не получать диуретиков. При первичном альдостеронизме наблюдается значительное повышение уровня альдостерона и снижение концентрации ренина в плазме крови.

Проба с капотене (каптоприлом). Утром у больного берут кровь для определения содержания альдостерона и рениновой активности в плазме. Затем больной принимает внутрь 25 мг капотене и в течение 2 ч находится в сидячем положении, после чего у него повторно берут кровь для определения содержания альдостерона и рениновой активности. У больных с эссенциальной гипертензией, так же как и у здоровых, отмечается снижение уровня альдостерона вследствие угнетения конверсии ангиотензина I в ангиотензин II, в то время как у больных с первичным альдостеронизмом концентрация альдостерона и рениновая активность остаются без изменений. Следует отметить, что уровень альдостерона, как правило, выше 15 нг/100 мл, а отношение альдостерон/рениновая активность более 50.

Проба с неальдостероновыми минералокортикоидами. Больной принимает 400 мкг 9 α-фторкортизолацетата в течение 3 дней или 10 мг дезоксикортикостерона ацетата в течение 12 ч. Уровень альдостерона в сыворотке крови и экскреция его метаболитов с мочой при первичном альдостеронизме не изменяется, тогда как при вторичном значительно уменьшается. В исключительно редких случаях наблюдается некоторое снижение уровня альдостерона в крови и при альдостеромах.

Определение уровня альдостерона в сыворотке крови в 8 ч утра и в 12 ч дня показывает, что при альдостероме содержание альдостерона в крови в 12 ч дня ниже, чем в 8 ч утра, тогда как при мелко- или крупноузелковой гиперплазии концентрация его в указанные периоды почти не изменяется или незначительно выше в 8 ч утра.

Для выявления альдостеромы используется ангиография с селективной катетеризацией надпочечниковых вен и определением альдостерона в оттекающей крови, а также компьютерная томография, оксисупраренография и сканирование надпочечников с использованием ^{131}I-холестерина (рис. 32).

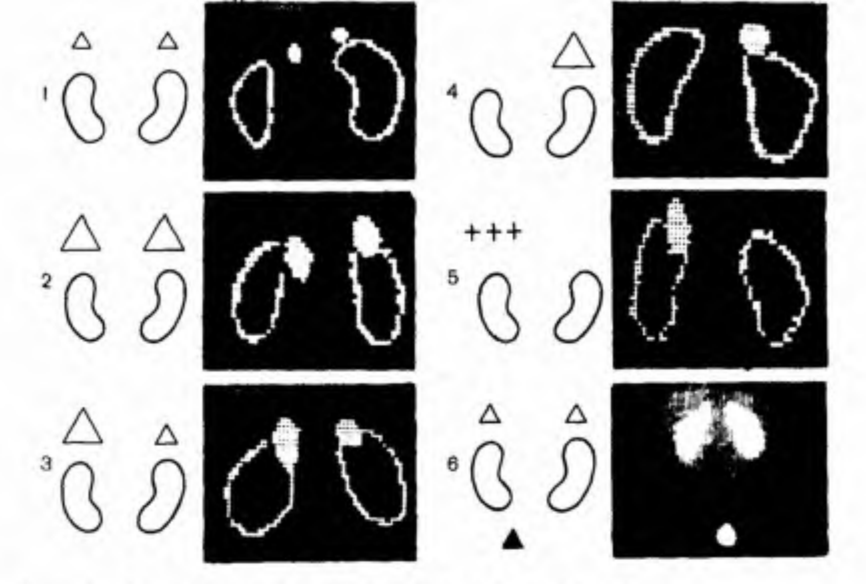


Рис. 32. Радиоизотопная визуализация надпочечников.

1 — норма; 2 — двусторонняя гиперплазия коры надпочечников; 3 — аденома левого надпочечника; 4 — аденома правого надпочечника; 5 — изображение остаточной надпочечниковой ткани (рецидив заболевания после двусторонней адреналэктомии по поводу болезни Иценко — Кушинга); 6 — накопление радиоактивного препарата в области малого таза (киста желтого тела левого яичника).

Дифференциальная диагностика первичного альдостеронизма проводится в первую очередь со вторичным альдостеронизмом (гиперренинемический гиперальдостеронизм). Под вторичным альдостеронизмом понимают состояния, при которых повышенное образование альдостерона связано с длительной стимуляцией его секреции ангиотензином II. Для вторичного альдостеронизма характерно повышение уровня ренина, ангиотензина и альдостерона в плазме крови.

Активизация ренин-ангиотензиновой системы происходит вследствие уменьшения эффективного объема крови при одновременном увеличении отрицательного баланса хлорида натрия.

Вторичный альдостеронизм развивается при нефротическом синдроме, циррозе печени в сочетании с асцитом, идиопатических отеках, которые часто встречаются у женщин в период пременопаузы, застойной сердечной недостаточности, почечном канальцевом ацидозе, а также при синдроме Бартера (карликовость, задержка умственного развития, наличие гипокалиемического алкалоза при нормальном артериальном давлении). У больных с синдромом Бартера выявляются гиперплазия и гипертрофия юкстагломерулярного аппарата почек и гиперальдостеронизм. Избыточная потеря калия при этом синдроме связана с изменениями в

восходящей части почечных канальцев и первичным дефектом в транспорте хлоридов. Подобные изменения развиваются также при длительном применении мочегонных. Все перечисленные выше патологические состояния сопровождаются увеличением уровня альдостерона; артериальное давление, как правило, не повышено.

При опухолях почек, продуцирующих ренин (первичный ренинизм), включая опухоли Вильмса (нефробластома) и др., вторичный альдостеронизм протекает с артериальной гипертензией. После нефрэктомии ликвидируется как гиперальдостеронизм, так и гипертония. Злокачественная гипертония с поражением сосудов почек и сетчатки часто сочетается с повышением секреции ренина и вторичным альдостеронизмом. Повышение образования ренина связано с развитием некротического артериолита почек.

Наряду с этим при артериальной гипертензии вторичный альдостеронизм часто наблюдается у больных, получающих длительное время тиазидовые диуретики. Поэтому определение уровня ренина и альдостерона в плазме крови необходимо производить лишь через 3 нед или более после отмены диуретиков.

Длительный прием контрацептивов, содержащих эстрогены, приводит к развитию артериальной гипертензии, увеличению уровня ренина в плазме крови и вторичному альдостеронизму. Считается, что увеличение образования ренина при этом связано с непосредственным влиянием эстрогенов на паренхиму печени и увеличением синтеза белкового субстрата — ангиотензиногена.

При дифференциальной диагностике необходимо иметь в виду так называемый псевдоминералокортикоидный гипертензивный синдром, сопровождающийся артериальной гипертензией, снижением содержания калия, ренина и альдостерона в плазме крови и развивающийся при избыточном приеме препаратов глицирризиновой кислоты (глицирам, глициринат натрия), содержащейся в корневищах солодки уральской или солодки голой. Глицирризиновая кислота стимулирует реабсорбцию натрия в почечных канальцах и способствует избыточному выведению калия с мочой, т. е. эффект действия этой кислоты идентичен влиянию альдостерона. Прекращение приема препаратов глицирризиновой кислоты приводит к обратному развитию синдрома.

Синдром Лиддла — наследственное заболевание, сопровождающееся повышенной реабсорбцией натрия в почечных канальцах с последующим развитием артериальной гипертензии, снижением содержания калия, ренина и альдостерона в крови.

Прием или избыточное образование дезоксикортикостерона в организме приводит к задержке натрия, избыточной экскреции калия и гипертонии. При врожденном нарушении биосинтеза кортизола дистальнее 21-гидроксилазы, а именно при недостаточности 17α-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы, происходит избыточное образование дезоксикортикостерона с развитием соответствующей клинической картины (см. ранее).

Избыточное образование 18-гидрокси-11-дезоксикортикостеро-

на имеет определенное значение в генезе гипертензии у больных с синдромом Иценко — Кушинга, при недостаточности 17α-гидроксилазы, первичном альдостеронизме и у лиц с артериальной гипертензией, у которых содержание ренина в плазме крови снижено. Уменьшение образования 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона наблюдается после приема дексаметазона в суточной дозе 1,5 мг в течение 3—6 нед.

Артериальная гипертензия встречается также при увеличении секреции 16 β-гидроксидегидроэпиандростерона, 16 α-, 18-дигидрокси-11-дезоксикортикостерона, а также при повышении содержания дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке крови.

Необходимо указать, что среди всех лиц, страдающих гипертонической болезнью, 20—25 % составляют больные с низким содержанием ренина в плазме крови (низкоренинная артериальная гипертензия). Считается, что в генезе такой гипертензии ведущее место принадлежит повышению минералокортикоидной функции коры надпочечников. Применение ингибиторов стероидогенеза у больных, страдающих гипертензией с низким содержанием ренина, приводило к нормализации артериального давления, тогда как у больных гипертензией с нормальным содержанием ренина такое лечение было неэффективным. Более того, нормализация артериального давления наблюдалась у таких больных после двусторонней тотальной адреналэктомии. Не исключено, что гипертензия с низким содержанием ренина является гипертензивным синдромом, развивающимся в результате избытка секреции еще не идентифицированных минералокортикоидов.

Лечение. В тех случаях, когда причиной первичного альдостеронизма является альдостерома, производится односторонняя адреналэктомия или удаление опухоли. Предоперационная терапия антагонистами альдостерона (верошпирон и др.) позволяет снизить артериальное давление, восстановить содержание калия в организме, а также нормализовать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, функция которой угнетается при этом заболевании.

При первичном альдостеронизме в сочетании с двусторонней мелко- или крупноузелковой гиперплазией коры надпочечников показана двусторонняя тотальная адреналэктомия с последующей заместительной терапией глюкокортикоидами. В предоперационном периоде таким больным проводится лечение гипотензивными препаратами в сочетании с верошпироном. Некоторые исследователи при идиопатическом гиперальдостеронизме отдают предпочтение терапии спиронолактонами и лишь при ее неэффективности рекомендуют прибегать к хирургическому вмешательству. Необходимо иметь в виду, что верошпирон и другие антагонисты альдостерона обладают антиандрогенными свойствами и при длительном их применении у мужчин развиваются гинекомастия и импотенция, что часто наблюдается при дозах верошпирона свыше 100 мг в день и длительности применения более 3 мес [Мельбы Д., 1979].

Для профилактики острой надпочечниковой недостаточности

при удалении альдостеромы, особенно в случае двусторонней адреналэктомии, необходима соответствующая терапия глюкокортикоидами (см. выше). Дексаметазонзависимая форма гиперальдостеронизма не требует оперативного вмешательства, и, как правило, терапия дексаметазоном в дозе 0,75—1 мг в день приводит к стойкой нормализации артериального давления, обмена калия и секреции альдостерона.

ГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Недостаточность секреции альдостерона наблюдается при дефиците ферментов, ответственных за его синтез (18-гидроксилазы, 18-гидроксистероидной дегидрогеназы), снижении функции клубочковой зоны (после применения гепарина и полисульфатированных гликозаминогликанов — гепариноидов или в связи с аутоиммунным процессом коры надпочечников, который часто сочетается с гипопаратирозом) или нарушении функции ренин-ангиотензинной системы (после удаления альдостеромы, при идиопатическом гипоренинемическом гипоальдостеронизме, диабете, сочетающемся с хронической почечной недостаточностью — см. ниже).

Гипоальдостеронизм, связанный с недостаточностью ферментов, протекает с клиникой сольтеряющего синдрома, задержкой роста; при этом характерно высокое содержание 18-гидроксикортикостерона. Заболевание носит семейный характер. Терапия экзогенными минералокортикоидами восстанавливает скорость роста и баланс натрия в организме этих больных.

Длительное применение гепарина в больших дозах или полисульфатированных гликозаминогликанов приводит к угнетению биосинтеза и секреции альдостерона и к морфологическим изменениям клубочковой зоны коры надпочечников. Поражение клубочковой зоны наблюдается и при хронической надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза.

Гипоальдостеронизм, развивающийся после удаления альдостеромы, связан с глубоким угнетением ренин-ангиотензинной системы в результате длительной гиперсекреции альдостерона. Восстановления чувствительности ренин-ангиотензинной системы можно достичь назначением в предоперационном периоде больших доз верошпирона.

При сахарном диабете и хронической почечной недостаточности гипоальдостеронизм сочетается с высоким уровнем ренина в сыворотке крови, который по своим физико-химическим свойствам отличается от ренина, находящегося в крови практически здоровых лиц. Этот ренин назван «большим» ренином, или проренином, который представляет собой относительно неактивную форму гормона, молекулярная масса которого значительно больше таковой ренина, содержащегося в плазме здоровых лиц.

Гипоальдостеронизм сопровождается избыточной потерей натрия, гиперкалиемией и гипотонией. Гиперкалиемия может сочетаться с выраженной мышечной слабостью.

Основные лечебные мероприятия при гипоальдостеронизме направлены на прием минералокортикоидов (ДОКСА, фторкортизол). Прогноз благоприятный.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома — опухоль хромаффинной ткани, секретирующая избыточное количество катехоламинов. Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще в 25—50 лет. В детском возрасте феохромоцитома чаще встречается у мальчиков. В литературе описано несколько случаев заболевания в одной семье, в которых прослеживается аутосомно-доминантный тип наследования. Опухоли мозгового вещества надпочечников могут быть множественными, двусторонними, сочетающимися с медуллярным раком щитовидной железы и аденомой околощитовидных желез (синдром Сиппла). Феохромоцитома нередко сочетается с нейрофиброматозом.

Феохромоцитома может развиться из хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников (90 %) и может быть вненадпочечниковой локализации [симпатическая цепочка от шеи до полости таза; часто поясничный аортальный параганглий (орган Цуккеркандля), располагающийся в месте бифуркации аорты; стенка мочевого пузыря и др.].

Некоторые авторы предлагают феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации называть параганглиомами. Феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации чаще встречаются у детей.

Феохромоцитома является причиной повышения артериального давления в 0,4—0,6 % всех случаев артериальной гипертензии.

Феохромоцитомы — обычно инкапсулированные, хорошо васкуляризованные опухоли диаметром от 1 до 12—14 см и массой от 1 до 60г. Встречаются опухоли больших размеров. Гормональная активность новообразования не зависит от его размеров. На разрезе в опухоли обнаруживаются участки некроза, очаги кровоизлияний серо-коричневого цвета. Гистологически опухоль состоит из клеток мозгового вещества надпочечников, клетки хорошо окрашиваются солями хрома в коричневый цвет вследствие окисления катехоламинов, находящихся в цитоплазме. Опухоли могут быть злокачественными, но метастазы встречаются редко.

Клиническая картина. Обусловлена избыточной секрецией катехоламинов. Основными симптомами болезни являются артериальная гипертония, гиперметаболизм и гипергликемия. Феохромоцитома надпочечниковой локализации секретирует адреналин и норадреналин, тогда как опухоль вненадпочечниковой локализации — только норадреналин, который, как известно, в значительно меньшей степени влияет на обмен веществ и гликогенолиз.

Наиболее постоянный симптом феохромоцитомы — артериальная гипертензия, которая протекает пароксизмально: в период криза отмечается резкое повышение артериального давления с нормализацией в межприступный период. Несколько реже встре-

чается форма, характеризующаяся постоянным повышением артериального давления, на фоне которого развиваются кризы. Кроме того, феохромоцитома может протекать без кризов со стабильно высокой артериальной гипертензией.

Криз при феохромоцитоме возникает спонтанно; иногда его развитие провоцируется переохлаждением, физическим или эмоциональным напряжением, резким движением, приемом пищи, курением, пальпированием опухоли, приемом алкоголя или лекарств, таких как гистамин или некоторые анестетики. Частота приступов различна: от 10—15 кризов в день до одного в течение нескольких месяцев. Продолжительность приступа также неодинакова: от нескольких минут до 2—3 дней.

Наряду с повышением артериального давления криз при феохромоцитоме характеризуется рядом нервно-психических и обменных нарушений: головная боль, нарушение зрения, потливость, беспокойство, чувство страха, раздражительность, тремор, сердцебиение, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, груди, побледнение или покраснение лица. Криз может быть причиной смерти, которая наступает вследствие кровоизлияния в мозг, фибрилляции желудочков или острой сердечной недостаточности с отеком легких.

Криз заканчивается так же внезапно и быстро, как и начинается. Артериальное давление возвращается к исходным величинам, бледность кожных покровов сменяется покраснением, иногда наблюдаются профузное потоотделение и избыточная секреция слюнных желез. Выделяется до 5 л светлой мочи с низкой относительной плотностью. После приступа длительное время сохраняются общая слабость, разбитость.

Симптомы гиперметаболизма и нарушения углеводного обмена обусловлены избытком секреции адреналина и его влиянием на ускорение обменных процессов, увеличение гликогенолиза и липолиза. Такие симптомы, как повышенный основной обмен, тахикардия, потливость, диарея, похудание, встречающиеся при феохромоцитоме, служат проявлением гиперметаболизма и не связаны с нарушением функции щитовидной железы.

Наряду с этим у больных часто выявляется нарушение толерантности к углеводам вплоть до развития диабета. В период криза наблюдаются лейкоцитоз $1,0—3,0 \cdot 10^9$/л с эозинофилией и лимфоцитозом, а также гипергликемия.

Диагноз и дифференциальная диагностика. При дифференциальной диагностике феохромоцитомы и гипертонической болезни кризового течения необходимо учитывать следующие симптомы: 1) повышение основного обмена при феохромоцитоме при нормальных показателях функции щитовидной железы; 2) похудание на 6—10 кг, а в некоторых случаях до 15 % и более от идеальной массы тела; 3) молодой возраст больных и длительность гипертензии не более 2 лет, а также парадоксальная реакция артериального давления на применение ганглиоблокаторов; 4) нарушение толерантности к углеводам.

Правильной диагностике заболевания помогает проведение специальных проб. Пробы на провокацию приступа применяются при пароксизмальной форме гипертензии. Проба с гистамином. Больному, находящемуся в горизонтальном положении, измеряют артериальное давление, после чего вводят внутривенно 0,05 мг гистамина в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия и измеряют артериальное давление каждую минуту в течение 15 мин. В первые 30 с после введения гистамина артериальное давление может снизиться, но в дальнейшем наблюдается его увеличение. Повышение на 60/40 мм рт. ст. против исходных цифр в течение первых 4 мин после введения гистамина указывает на наличие феохромоцитомы. Приступая к проведению пробы с гистамином, необходимо иметь фентоламин или тропафен (α-адреноблокаторы), которые необходимо вводить больному в случае чрезмерного повышения артериального давления в ответ на введение гистамина (проведение пробы допустимо при исходно нормальном артериальном давлении).

Проба с тирамином. Проводится в тех же условиях, что и проба с гистамином. Вводят 1 мг тирамина внутривенно, и повышение в течение 2 мин систологического давления на 20 мм рт. ст. и более позволяет заподозрить наличие феохромоцитомы.

Проба с глюкагоном. Проводится натощак и при тех же условиях: 0,5 или 1 мг глюкагона вводят внутривенно и артериальное давление измеряют каждые 30 с в течение 10 мин. Результаты пробы такие же, как при введении гистамина и тирамина.

Проба с клофелином (гемитоном). Больному, находящемуся в лежачем положении в отдельной комнате, в вену вводят катетер и через 30 мин берут кровь для определения количества норадреналина и катехоламинов в плазме. Затем больной принимает внутрь 0,3 мг клофелина и через 3 ч повторно производит забор крови для определения содержания указанных гормонов. У больных с феохромоцитомой содержание гормонов в плазме крови после приема клофелина не изменяется, тогда как у больных с эссенциальной гипертензией уровень норадреналина снижается до нормы и даже ниже.

При постоянной гипертензии и артериальном давлении не ниже 160/110 мм рт. ст. применяется проба с α-адреноблокаторами: фентоламином (регитин) или тропафеном. В тех же условиях, что и при проведении пробы с гистамином, вводят внутривенно 5 мг фентоламина или 1мл 1 % либо 2 % раствора тропафена. Снижение артериального давления в течение 5 мин на 40/25 мм рт. ст. по сравнению с исходным позволяет заподозрить наличие феохромоцитомы. Следует учитывать, что после применения α-адреноблокаторов возможно развитие ортостатического коллапса, поэтому после проведения пробы больные в течение $1^1/_2$—2 ч должны лежать.

Большое диагностическое значение при феохромоцитоме придается гормональным исследованиям: определению уровня катехоламинов в плазме крови и моче. Содержание катехоламинов в

плазме крови составляет 100—500 нг/л, тогда как при феохромоцитоме их уровень повышается до 800—1000 нг/л, а в период криза — в 20—30 раз. Во время проведения пробы с гистамином концентрация катехоламинов в плазме увеличивается в 5—15 раз [Де Куаттро, 1979].

Повышение уровня катехоламинов в крови сопровождается увеличением экскреции с мочой как катехоламинов, так и их метаболитов — метадреналина и метнорадреналина. В норме за сутки экскретируется с мочой до 100 мг катехоламинов, причем 15—17 мкг приходится на адреналин и 65—68 мкг — на норадреналин. В период приступа экскреция катехоламинов превышает 200 мкг/сут. Особенно показательно сравнение содержания катехоламинов в порции мочи, собранной до приступа, и их уровня в порции мочи, собранной после приступа. Уровень катехоламинов и их метаболитов изменяется в несколько десятков раз.

Наряду с этим изменяется и увеличивается экскреция с мочой метаболитов катехоламинов, в частности ванилил-миндальной кислоты, выделение которой за сутки в норме составляет около 7 мг. Необходимо подчеркнуть, что больные не менее чем за 48 ч до обследования не должны получать шоколад, кофе, чай, мороженое, вещества, содержащие ванильную кислоту, иначе результаты будут недостоверными.

Для определения локализации опухоли применяются методы, перечисленные выше и используемые для выявления альдостеромы (оксигеносупраренорентгенография с томографией и пиелографией, ангиография, сканирование надпочечников, венография, катетеризация нижней полой вены и взятие на разных уровнях проб крови для определения содержания катехоламинов).

Лечение. Хирургическое. При феохромоцитомном кризе рекомендуется парентеральное введение тропафена (регитина) по 2—4 мг каждые 5—10 мин до купирования криза. Если цель достигнута, адренолитики в такой же дозе продолжают вводить каждые 2 или 4 ч (в зависимости от динамики давления) в течение суток. Затем переходят к пероральному применению адренолитиков, которые не отменяют до операции. С этой целью показано применение феноксибензамина (дибенцилина) по 20—40 мг в день, а также пироксана, празозина (минипресс) и других α-адреноблокаторов.

Тяжелая тахикардия, нередко сопровождающаяся аритмией, служит показанием к введению β-адреноблокаторов (пропранолол, индерал, обзидан, анаприлин). Пероральная доза индерала составляет 40—60 мг в день. Важно помнить, что применение β-адреноблокаторов допустимо только после введения α-адреноблокаторов (тропафен, регитин). Несоблюдение этого условия может вызвать еще большее повышение артериального давления. Одновременное применение α- и β-адреноблокаторов предупреждает действие повышенного уровня катехоламинов на тканевом уровне.

Имеются данные об успешном применении α-метилпаратирозина — вещества, блокирующего гидроксилирование тирозина, а сле-

довательно, и синтез катехоламинов, при лечении феохромоцитомы. α-Метилпаратирозин в дозе 1—2 г в день приводил к уменьшению опухоли, снижению уровня катехоламинов в плазме и экскреции их с мочой, а также к нормализации артериального давления.

У больных, которым предстоит удаление феохромоцитомы, риск развития катехоламинового криза во время операции можно уменьшить предоперационной подготовкой. В последние 3 дня перед операцией ежедневно проводят инфузии феноксибензамина (0,5 мг на 1 кг массы тела больного в 250 мл 5 % раствора глюкозы в течение 2 ч). После первой инфузии назначается анаприлин (индерал) по 40 мг 1—2 раза в день. Если гипертензия умеренная, инфузию феноксибензамина можно заменить приемом того же препарата (или празозина и др.) внутрь по 10—15 мг 3—4 раза в день. Доза анаприлина (индерала) остается такой же. Феноксибензамин противопоказан больным с феохромоцитомой, у которых отмечались гипотензивные состояния.

Если в результате описанной консервативной терапии катехоламиновый криз в течение 2—3 ч не купируется, следует прибегнуть к экстренному хирургическому вмешательству — удалению феохромоцитомы, так как развивающееся состояние «неуправляемой гемодинамики», которое характеризуется стойким сохранением критической гипертензии или скачкообразной сменой гипер- и гипотонии, почти неизбежно ведет к смерти при явлениях острой сердечной недостаточности. После удаления феохромоцитомы артериальное давление быстро нормализуется.

В период подхода к опухоли и ее удаления возможен резкий подъем артериального давления, а после удаления — наоборот, катастрофическое его падение, поэтому анестезиолог должен иметь лекарственные препараты (фентоламин или тропафен), а также возможность в случае падения артериального давления провести экстренное переливание крови и других кровезаменителей в объемах, иногда превышающих 1—2 л.

Глава IX

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Гормоны половых желез и механизм их действия

Развитие половых желез в эмбриогенезе обусловлено набором половых хромосом. Кариотип 46 XX определяет развитие яичников, а 46 XY — яичек. Гонады, как мужские, так и женские, развиваются из трех различных компонентов: целомического эпителия, мезенхимы и примордиальных герминальных клеток.

Первичный зародыш гонад бипотенциален и состоит из двух частей — кортикальной и медуллярной. При наличии двух функционально нормальных X-хромосом кортикальная часть индиф-

ферентной гонады развивается в яичник. Гены, расположенные в перицентромерной области Y-хромосомы, определяют развитие медуллярной части в яичко.

Гены, определяющие развитие бипотенциальной гонады в яичко, идентичны генам, которые кодируются как H — Y-антиген, являющийся клеточно-поверхностным белком, способным оказывать непосредственное действие на дифференцировку первичной гонады в яичко. Дифференцировка половых признаков по мужскому типу происходит под влиянием тестостерона, который секретируется клетками Лейдига эмбриона. В клетках-мишенях (урогенитальный синус и наружные гениталии) производное тестостерона — 5α-дигидротестостерон опосредует дифференцировку урогенитального синуса и наружных гениталий по мужскому типу.

В цитоплазме клеток-мишеней содержится фермент 5α-редуктаза, которая переводит тестостерон в дигидротестостерон. Последний связывается высокоаффинным рецептором цитоплазмы и гормонорецепторный комплекс перемещается в ядро, взаимодействует с местами связывания на хроматине генома, что активирует определенные гены и стимулирует синтез белков. Цитоплазматический рецептор, связывающий андрогены, регулируется геном, расположенным в X-хромосоме. Наряду с тестостероном важное значение в дифференцировке половых признаков отводится фактору, угнетающему развитие парамезонефрического протока (проток Мюллера), который секретируется клетками Сертоли эмбриона и под влиянием которого происходит инволюция мюллерова протока, т. е. ингибируется его дифференцировка в матку и маточные трубы. Примордиальные герминальные клетки являются предшественниками сперматогоний в яичке и овоцитов в яичнике.

Дифференцировка бипотенциальной гонады в яичко начинается с процесса миграции примордиальных герминальных клеток на 7-й неделе развития и образования извитых канальцев с последующей их дифференцировкой в клетки Сертоли.

Клетки Лейдига дифференцируются из мезенхимы на 60-й день внутриутробного развития. Эти клетки имеют рецепторы для хорионического гонадотропина, под влиянием которого осуществляется биосинтез тестостерона. Лишь позже, когда происходит развитие мужских половых органов, гипофиз плода начинает секретировать ЛГ, обеспечивая вместе с хорионическим гонадотропином нормальную секрецию тестостерона, рост и развитие наружных мужских половых органов.

Таким образом, для дифференцировки организма по мужскому типу необходимы не только секреция тестостерона клетками Лейдига и секреция клетками Сертоли фактора, угентающего развитие протока Мюллера, но и наличие в клетках-мишенях 5α-редуктазы, цитоплазматических рецепторов к андрогенам в протоках первичной почки (вольфов проток), урогенитальном синусе и наружных гениталиях, мембранных рецепторов, связывающих фактор, угнетающий развитие протока Мюллера, и, естественно, наличие интактного андрогенрегулируемого гена транскрипции белков. Де-

фект в любом звене этого механизма приведет к нарушению половой дифференцировки и развития организма по мужскому типу.

При отсутствии Н — Y-антигена и наличии кариотипа 46 XX примордиальные герминальные клетки развиваются в яичник. Это происходит на 20-й неделе эмбрионального развития, когда примордиальные герминальные клетки образуют овоциты, окруженные слоем гранулезных клеток (аналог клеток Сертоли в яичке). Протоки Мюллера образуют репродуктивные органы женщины: маточные трубы, матку. Влагалище является производным урогенитального синуса. Наружные гениталии претерпевают незначительные изменения.

Мужские половые железы (яички) являются местом образования и секреции т е с т о с т е р о н а и местом сперматогенеза, который осуществляется в извитых канальцах, выстланных клетками Сертоли, первичными половыми клетками — сперматогониями. Из сперматогоний через стадии образования сперматоцитов I и II порядка развиваются сперматозоиды. Клетки Сертоли, содержащие жировые и пигментные зернышки, являются питающими сперматозоиды клетками.

Секреция тестостерона осуществляется клетками Лейдига, которые расположены в промежуточной ткани яичка. Небольшое количество гормона секретируется корой надпочечника, а в женском организме — яичниками. Биосинтез тестостерона осуществляется следующим путем: ацетат → холестерин → прегненолон → прогестерон → 17α-гидроксипрогестерон → адростендион → тестостерон. Возможен и другой путь: из прегненолона через стадию 17α-гидроксипрегненолона (или минуя эту стадию) образование дегидроэпиандростерона → андростендиона → тестостерона. Аналогичные ферментативные реакции происходят в коре надпочечника и яичниках.

Синтезированный в яичках тестостерон поступает в кровь и лимфу. Поступивший в кровь тестостерон конвертируется (частично в крови, а большей частью — в перферических тканях) в дигидротестостерон, который обладает большей биологической активностью. Тестостерон является своего рода прогормоном для дигидротестостерона.

В крови тестостерон и дигидротестостерон связываются белками, главным образом глобулином. Глобулин, связывающий половые гормоны, образуется в печени и имеет мол. м. около 100 000. При циррозе печени, гипертирозе и гипогонадизме у мужчин уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови повышен. Концентрация этого глобулина в сыворотке крови является основным фактором, определяющим баланс между андрогенами и эстрогенами. Около 98 % тестостерона в сыворотке крови находится в связанном с глобулинами состоянии, а остальное его количество (около 2 %) является свободным, способным связываться рецепторами тканей-мишеней и оказывать биологическое действие. Глобулин, связывающий половые гормоны, имеет большее сродство к тестостерону, чем к эстрогенам.

В препубертатном периоде концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, одинакова у мальчиков и девочек; в период полового созревания у лиц мужского пола наблюдается более значительное снижение его уровня, а у женщин концентрация этого глобулина в крови в 2 раза выше по сравнению с его уровнем в сыворотке крови мужчин. Известно, что концентрация тестостерона в крови у мужчин в 20 раз выше по сравнению с его уровнем у женщин, однако уровень свободного тестостерона у мужчин выше в 40 раз. У мужчин скорость образования тестостерона составляет 6—7 мг в сутки, а концентрация в крови 8,5—27 нмоль/л, у женщин — около 1 мг в сутки и уровень в крови 0,6—1,9 нмоль/л. Разрушение тестостерона под влиянием 17β-дегидрогеназы происходит в основном в печени, где его метаболиты связываются с глюкуроновой и серной кислотами и экскретируются с мочой в виде 17-кетостероидов, которые представлены андростероном, эпиандростероном, этиохоланолоном и дегидроандростероном.

Функция яичек находится под влиянием гонадотропных гормонов передней доли гипофиза. Фоллитропин (ФСГ) стимулирует сперматогенный эпителий, а лютропин (ЛГ, гормон, стимулирующий интерстициальные клетки) — секрецию тестостерона. Уровень тестостерона в сыворотке крови мальчиков увеличивается в период полового созревания, а после 50 лет имеет тенденцию к снижению, что сопровождается повышением содержания ФСГ и ЛГ. Уровень тестостерона в сыворотке крови, как и глюкокортикоидов, изменяется на протяжении суток. Наибольшее повышение отмечается в 7—9 ч утра, самый низкий уровень — между 24 и 3 ч утра.

Тестостерон и другие андрогены ответственны за формирование вторичных мужских половых признаков (оволосение на лице, в подмышечных впадинах, рост наружных гениталий и т. д.), обеспечивают либидо и потенцию, обладают анаболической активностью, стимулируют рост скелета и всех тканей огранизма, что проявляется увеличением массы тела и объема мышц, ускоряют созревание скелета.

В яичках секретируется около $1/_3$ эстрогенов сыворотки крови. Остальная часть их образуется в печени вследствие конверсии тестостерона. Мужчины в возрасте 20—40 лет экскретируют с мочой в сутки 3,7 мкг эстрона, 0,8 мкг эстрадиола и 3,4 мкг эстриола.

Женские половые железы — яичники — являются местом образования и секреции женских половых гормонов и обеспечивают репродуктивную функцию. Женские половые гормоны — эстрогены и прогестерон, ответственны за развитие вторичных половых признаков, рост и созревание женских гениталий, стимулируют рост и созревание скелета, способствуют отложению подкожной жировой клетчатки, характерной для женского организма, контролируют менструальный цикл.

Наряду с образованием эстрогенов и прогестерона яичники секретируют незначительное количество андрогенов.

Эстрогены. Секретируются клетками внутренней оболочки (theca interna) везикулярного яичникового фолликула (граафова

Холестерин

Прегненолон

Прогестерон

17α-Гидроксипрегненолон

Андростендион

Дегидроэпиандростерон

17α-Гидроксипрогестерон

Тестостерон

Эстрадиол

Эстрон

Схема 36. Биосинтез стероидов в яичнике.

пузырька) и зернистой оболочки (stratum granulosum). Биосинтез стероидов в яичнике представлен на схеме 36. Эстрон и эстрадиол являются гормонами, которые образуются в яичнике. Биологически наиболее активен эстрадиол, 95 % которого образуется в фолликуле, и уровень его в крови служит показателем созревания фолликула. Эстриол — метаболит эстрадиола и эстрона, обладающий наименьшей биологической активностью. Секретируемые в кровь эстрогены конъюгируются глобулином, связывающим поло-

вые гормоны, и в меньшей степени альбуминами крови. Выше указывалось, что этот глобулин имеет повышенное сродство к андрогенам. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови женщин почти в 2 раза выше по сравнению с его концентрацией в крови мужчин. Эстрогены и их метаболиты конъюгируются в печени с глюкуроновой и серной кислотами и экскретируются с желчью и мочой.

Влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему обеспечивает цикличность выделения гонадотропинов.

Эстрогены угнетают секрецию ФСГ и ЛГ, а также снижают ответ передней доли гипофиза на действие гонадолиберина.

Кроме влияния на половые органы и гипоталамус, эстрогены обладают анаболическим свойством, усиливают обмен костной ткани и ускоряют созревание скелета, с чем связано прекращение роста при наступлении полового созревания. В больших дозах эстрогены способствуют задержке натрия и воды в организме вплоть до развития отеков. Влияют также на обмен липидов, снижая уровень холестерина в крови. Длительное применение эстрогенов способствует тромбообразованию в венах, а также увеличивает частоту рака эндометрия. Эстрогены не являются канцерогенами, но, инициируя процессы пролиферации эндометрия, вероятно, создают условия для действия неизвестных пока канцерогенов и злокачественного перерождения тканей.

Прогестерон. Секретируется желтым телом, а также корой надпочечников и яичками, где используется как предшественник для биосинтеза кортикостероидов и андрогенов. В сыворотке крови прогестерон связывается транскортином, который, как известно, связывает глюкокортикоиды. По данным некоторых исследований, способность прогестерона связываться транскортином даже выше, чем кортикостероидов. Следует отметить, что синтетические глюкокортикоиды, такие как дексаметазон, вообще не связываются транскортином. В печени прогестерон связывается глюкуроновой кислотой, конъюгаты экскретируются с мочой.

Прогестерон, являясь антагонистом эстрогенов, ограничивает их пролиферативный эффект в эндометрии, миометрии и эпителии влагалища, вызывая стимуляцию секреции железами эндометрия секрета, содержащего гликоген, уменьшая строму подслизистого слоя, т. е. вызывает характерные изменения эндометрия, необходимые для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Прогестерон снижает тонус мышц матки, вызывает их расслабление, оказывает пирогенное влияние. Увеличение его содержания в крови совпадает с повышением базальной температуры, которая является индикатором овуляции. Кроме того, прогестерон вызывает пролиферацию и развитие молочных желез и в период беременности способствует угнетению процесса овуляции. Обладает небольшим катаболическим эффектом, при длительном применении способствует появлению акне, олигоменореи, задерживает натрий, хлориды и воду в организме.

Андрогены. У женщин секретируются клетками стромы яич-

ников, главным образом в виде андростендиона, причем в надпочечниках его образуется в 3 раза больше, чем в яичниках. Приблизительно около $^{1}/_{3}$ тестостерона, который секретируется в организме женщины, образуется в яичниках. Остальное его количество секретируется надпочечниками или образуется в тканях на периферии путем конверсии из андростендиона. В этой связи потеря вторичного оволосения у женщины является индикатором надпочечниковой, а не яичниковой недостаточности. Повышение секреции андрогенов яичниками наблюдается при таких патологических состояниях, как синдром поликистозных яичников или арренобластома.

Биологическое действие стероидов, в том числе половых, в тканях-мишенях связано с наличием в них специфических рецепторов. Стероиды путем диффузии проходят мембрану клетки и в цитоплазме комплексируются со специфическими рецепторами. Цитоплазматические рецепторы присутствуют только в клетках тканей, чувствительных к данному виду гормона. Рецепторно-стероидный комплекс, образование которого зависит от нескольких факторов, включая температуру, перемещается в ядро, где на хроматине имеются специальные участки, связывающие эти комплексы. Последнее взаимодействие ведет к синтезу большого количества специфических мРНК и соответствующих белков, росту и развитию сооветствующих органов и тканей (молочные железы, матка и др.).

Количество молекул рецепторов для различных стероидных гормонов колеблется от 5000 до 20 000 на клетку. Рецепторы к эстрогенам связывают многие естественные и синтетические эстрогенные стероиды с одинаковой аффинностью. Считается, что рецепторы к экстрогенам и прогестерону представляют собой две субъединицы, каждая из которых связывает молекулу гормона. Каждая из этих субъединиц (А и В) взаимодействует с хроматином и обеспечивает дальнейшую активацию специфических генов и РНК-полимераз.

Биологическое действие гормона зависит не только от содержания его в сыворотке крови, но и от состояния рецепторного звена, причем количество рецепторов подвержено значительным колебаниям. Экспериментальные исследования показали, что у новорожденных крыс ткани-мишени содержат незначительное количество рецепторов к эстрогенам. На 10-й день жизни количество рецепторов возрастает, и после этого срока введение экзогенных эстрогенов вызывает их увеличение. Эстрогены стимулируют образование рецепторов не только к эстрогенам, но и к прогестерону. Количество рецепторов не только зависит от уровня циркулирующего в крови гормона, но и находится под генетическим контролем. Так, полное отсутствие рецепторов к андрогенам наблюдается при синдроме тестикулярной феминизации.

При некоторых состояниях, проявляющихся резистентностью к андрогенам, имеется нормальное комплексирование андрогенов с цитоплазматическим рецептором, но связывание гормонорецеп-

торного комплекса на хроматине ядра нарушено. Действие различных антигормонов связано со способностью этих веществ взаимодействовать со специфическим рецептором. Так, синтетические антиэстрогены (нафоксидин и тамоксифен) связываются с цитоплазматическим рецептором, и такой рецепторно-гормональный комплекс, транслоцируясь в ядро, связывается с хроматином на более продолжительное время (дни и недели), чем при комплексировании с эстрадиолом.

Гормональная регуляция менструального цикла. Секреция эстрогенов и прогестерона находится под контролем гонадотропных гормонов. Уже на самых ранних стадиях развитие фолликула зависит от влияния ФСГ. Гонадотропины стимулируют созревание, разрыв фолликула и его трансформацию в желтое тело. Образование эстрогенов стимулируется преимущественно ФСГ, однако при этом необходим определенный фон секреции ЛГ, без чего ФСГ малоактивен. Функция желтого тела находится преимущественно под влиянием ЛГ. Гипоталамический контроль секреции гонадотропных гормонов был рассмотрен в главе I. Секреция гонадотропных гормонов находится под контролем не только ЦНС и гипоталамуса. Половые гормоны посредством положительной или отрицательной обратной связи также принимают участие в регуляции секреции гонадотропинов.

Общепризнано, что существуют три типа секреции гонадотропинов: тонический, циклический и эпизодический, или пульсирующий. Тоническая, или базальная, секреция гонадотропинов регулируется посредством отрицательной обратной связи, а циклическая — механизмом положительной обратной связи с участием эстрогенов. Пульсирующая секреция обусловлена активностью гипоталамуса и высвобождением гонадолиберина. Развитие фолликула в первой половине цикла осуществляется благодаря тонической секреции ФСГ и ЛГ. Повышение секреции эстрадиола приводит к торможению образования ФСГ. Развитие фолликула зависит от количества рецепторов к ФСГ в клетках гранулезной зоны, причем синтез этих рецепторов в свою очередь стимулируется эстрогенами.

Таким образом, ФСГ приводит к синтезу в определенном фолликуле эстрогенов, которые, увеличивая количество рецепторов к ФСГ, способствуют накоплению ФСГ (путем связывания его рецепторами), дальнейшему созреванию фолликула и увеличению секреции эстрадиола. Другие фолликулы в это время подвергаются атрезии. Концентрация эстрадиола в крови достигает максимума в предовуляторный период, что приводит к высвобождению большого количества гонадолиберина и последующего пика высвобождения ЛГ и ФСГ. Предовуляторное повышение уровня ЛГ и ФСГ стимулирует разрыв граафова пузырька и овуляцию.

Оставшаяся гранулезоклеточная ткань гипертрофируется и гиперплазируется, превращаясь в желтое тело, которое начинает секретировать прогестерон. Эта фаза, продолжительность которой

составляет 13 ± 1 день, носит название лютеиновой. Уровень прогестерона увеличивается в 10—12 раз по сравнению с фолликулярной фазой и достигает максимума на 20—25-й день цикла. Если не произошло оплодотворения яйцеклетки, секреция прогестерона резко уменьшается за 1—2 дня до начала менструации. Во время менструации наблюдается дальнейшее снижение уровня прогестерона и эстрадиола в крови, что приводит к стимуляции секреции ФСГ и ЛГ и началу нового цикла.

Повышение уровня ФСГ стимулирует развитие сразу нескольких первичных фолликулов (10—15), но посредством внутрияичникового саморегулирующегося механизма наступает созревание лишь одного и одновременная атрезия других фолликулов. В том случае, если предовуляторное повышение эстрадиола не приводит к высвобождению гонадолиберина и последующей секреции ЛГ и ФСГ, происходит так называемый ановуляторный цикл. Следует отметить, что одновременно с секрецией эстрадиола увеличивается образование 17α-гидроксипрогестерона клетками внутреннего слоя граафова пузырька, который вместе с эстрадиолом способствует циклической секреции гонадотропинов.

Под влиянием эстрогенов в фолликулярной фазе цикла в эндометрии происходят пролиферативные процессы (фаза пролиферации) — разрастание желез, стромы и сосудов, которые постепенно восполняют отторгнувшийся функциональный слой эндометрия. Во второй (лютеиновой) фазе цикла под влиянием прогестерона в эндометрии развиваются секреторные процессы (фаза секреции), которые характеризуются тем, что железы эндометрия начинают вырабатывать секрет, содержащий мукоид, гликоген, необходимый для имплантации оплодотворенного яйца. В этот период под влиянием высокого уровня прогестерона повышается базальная температура тела. Если не происходит оплодотворения яйцеклетки, наступает менструация, которая продолжается 3—7 дней.

Необходимо отметить, что созревание фолликула и его трансформация в желтое тело осуществляются не только под влиянием ФСГ и ЛГ. Нормальная реакция яичников на ФСГ и ЛГ происходит при наличии определенной секреции катехоламинов и образования простагландинов F и E.

Кроме того, в последние годы установлено, что жидкость, находящаяся в полости созревающегося фолликула, содержит два белка с мол. м. 1000 и 2000, которые ингибируют созревание других овоцитов. В фолликулярной жидкости обнаружен также лютеинизирующий ингибитор, действие которого интерферирует с ЛГ. Предполагается, что этот белок угнетает связывание ЛГ рецепторами желтого тела. Эти данные показывают, что половые железы наряду с половыми гормонами секретируют белковые вещества, от которых в известной мере зависит осуществление биологических эффектов гонадотропных гормонов гипофиза.

БОЛЕЗНИ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Гипогонадизм

Гипогонадизм — патологическое состояние, обусловленное недостаточностью образования половых гормонов и сперматогенеза. Гипогонадизм, как правило, сопровождается недоразвитием внутренних или наружных половых органов, а также вторичных половых признаков.

Первичный гипогонадизм, или первичная тестикулярная недостаточность, обусловлен нарушением функции тестикулярной (яичковой) ткани, тогда как вторичный гипогонадизм развивается вследствие поражения гипоталамуса или гипофиза со снижением гонадотропной функции гипофиза и последующей недостаточностью яичек.

Кроме того, различают гипер- и гипогонадотропный гипогонадизм. Гипергонадотропный гипогонадизм встречается при синдроме Нунан, тестикулярной недостаточности в результате перенесенного орхита после эпидемического паротита, облучения, травмы или после операций на яичках, а также при дистрофической миотонии, идиопатической недостаточности клеток Лейдига и семенных канальцев, аплазии герминальных клеток. Гипогонадотропный гипогонадизм сочетается с синдромом пангипопитуитаризма или изолированной недостаточностью ФСГ и ЛГ, с синдромом Каллмана.

Первичный гипогонадизм. Наблюдается при тестикулярной агенезии (врожденная анорхия). У больных недоразвита мошонка, в которой пальпируются атрофированные в период внутриутробного развития яички (вероятнее всего, после 10-й недели развития). Фенотип и генотип мужские. При обследовании выявляется очень низкое содержание тестостерона в крови. В пубертатный период уровень гонадотропинов в крови и экскреция их с мочой-повышены.

Двусторонний орхит как осложнение эпидемического паротита также является причиной первичного гипогонадизма. Указывается, что подобное поражение тестикулярной ткани может быть и после других инфекций (ветряная оспа, вирус Коксаки, врожденный сифилис и др.).

Двусторонний крипторхизм также является одной из частых причин первичного гипогонадизма. Как известно, яичко опускается в мошонку на VII месяце беременности. Гонадотропины матери и плаценты, воздействуя на тестикулярную ткань яичка, индуцируют образование андрогенов и необходимы как для процесса опускания яичка, так и для функциональной активности клеток Лейдига и сперматогоний у новорожденного. Если яичко не опустилось в мошонку в течение первого года жизни, то его опускание задерживается до периода полового созревания или яичко не опускается вообще. Крипторхизм является причиной неполноценного развития яичка, и поэтому необходимо как можно

раньше начать терапию хорионическим гонадотропином человека (1500 МЕ дважды в неделю в течение 6 нед), которая, улучшая кровообращение в яичке, способствует росту семявыносящего протока и опусканию яичка. Терапия хорионическим гонадотропином проводится в 1—2-летнем возрасте и, если она оказывается неэффективной, рекомендуется операция.

Синдром Клайнфелтера (дисгенезия семенных канальцев) является одной из причин гипогонадизма и характеризуется наличием гинекомастии, андрогенной недостаточности, бесплодия. Развитие синдрома связано с хромосомным нарушением, а именно с наличием добавочной X-хромосомы. Кариотип при синдроме Клайнфелтера 47 XXY, но возможны и мозаичные варианты. Половой хроматин положительный, что указывает на наличие двух или более X-хромосом. Яички маленькие, размером с фасоль, плотные.

Гистологически выявляются гиалинизация стенок семенных канальцев, атрофия клеток Сертоли и недостаточность сперматогенеза, уменьшение количества клеток Лейдига, однако после периода полового созревания возможна гиперплазия этих клеток. У некоторых больных отмечается задержка психического развития. В период полового созревания выявляются недостаточность вторичных половых признаков, евнухоидные пропорции туловища, что указывает на недостаточность секреции тестостерона. Уровень тестостерона в крови снижен и после введения хорионического гонадотропина не повышается. Концентрация ЛГ и особенно ФСГ в плазме крови повышена. Больным с синдромом Клайнфелтера показана заместительная терапия андрогенами (особенно в пубертатном периоде), которая нормализует процессы полового созревания. Терапия гонадотропинами неэффективна.

Синдром Рейфенштейна — наследственное, сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание, характеризующееся гипоспадией, гинекомастией, евнухоидизмом, крипторхизмом, атрофией семенных канальцев и азооспермией. Имеется много общих черт с синдромом Клайнфелтера, однако кариотип нормальный (46 XY). При обследовании выявляется низкое содержание тестостерона и высокое — ЛГ в крови. При гистологическом исследовании яичек обнаруживается гиалинизация семенных канальцев, фиброзные волокна располагаются вокруг них, что указывает на поражение канальцев в постпубертатном периоде. Клетки Лейдига выявляются в достаточном количестве, несмотря на то что их функция снижена. Показана заместительная терапия андрогенами. Лечение гипоспадии хирургическое.

Гипогонадизм сочетается также с синдромом Нунан и с XYY-синдромом. Оба синдрома относятся к нарушениям половой дифференцировки. Синдром Нунан характеризуется низкорослостью, укорочением шеи, деформацией или низким расположением ушных раковин, снижением умственного развития, наличием пороков сердца или крупных сосудов. Яички маленькие, сперматогенез отсутствует.

Больные с наличием так называемого XYY-синдрома, наоборот, отличаются высоким ростом, а также снижением умственного развития и наклонностью к совершению криминальных действий. Содержание гонадотропинов умеренно повышено, а тестостерона в плазме крови снижено.

Аплазия герминальных клеток, или синдром наличия только клеток Сертоли, — сравнительно редкое заболевание. Характеризуется только отсутствием герминальных клеток семенных канальцев, а следовательно, наличием азооспермии. Клетки Лейдига нормальны, уровень тестостерона в крови и экскреция его с мочой в пределах нормы. Содержание ЛГ в крови также в пределах нормы, тогда как уровень ФСГ повышен. Гистологическое исследование биоптатов яичек выявляет характерную картину: отсутствие предшественников сперматозоидов и наличие только клеток Сертоли, т. е. состояние, которое имеется в допубертатном периоде. Больные имеют нормальные вторичные половые признаки, но стерильны. Заместительной терапии не требуется.

Поражение герминального эпителия наблюдается при случайном или с терапевтической целью облучении яичек, крипторхизме (вследствие воздействия повышенной температуры на яичко, находящееся в брюшной полости), водянке яичка, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов (циклофосфамид, бисульфан, винбластин и др.).

Склероз семенных канальцев наблюдается также при дистрофической миотонии, характеризующейся, кроме поражения мышц, облысением в области лобной части головы, катарактой и атрофией яичек, которые становятся маленькими и мягкими. Вторичные половые признаки развиты нормально, так как функция клеток Лейдига сохранена, генотип мужской. Гистологическое исследование выявляет гиалинизацию и фиброз семенных канальцев. При рентгенографии черепа обнаруживается небольших размеров турецкое седло, однако функция гипофиза сохранена.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Встречается при пангипопитуитаризме (см. главу III), а также при изолированной недостаточности гонадотропных гормонов. Изолированная недостаточность ФСГ у мужчин не описана, однако изолированная недостаточность ЛГ — не столь редкое явление (так называемый синдром плодовитых евнухов). При этом синдроме имеется недостаточность секреции ЛГ и тестостерона, тогда как уровень ФСГ в плазме крови в пределах нормы и отмечается активный сперматогенез. Показано лечение андрогенами и хорионическим гонадотропином.

Синдром Каллмана — состояние, при котором гипогонадизм вследствие недостаточной секреции ФСГ и ЛГ сочетается с резким ослаблением или отсутствием обоняния. У части больных наблюдаются также снижение слуха (до полной глухоты) и готическое небо. Больные высокого роста, яички маленькие, мягкие, иногда опущены в мошонку не полностью, выявляется азооспермия. Содержание тестостерона, а также ФСГ и ЛГ в крови снижено.

При введении гонадолиберина наблюдается повышение уровня ФСГ и ЛГ, что указывает на первичную патологию гипоталамических центров и интактный гипофиз. Учитывая, что при синдроме Каллмана первично нарушены синтез и секреция гонадолиберина, можно ожидать эффекта от терапии этим гормоном. Однако первые попытки лечения таких больных гонадолиберином оказались неутешительными из-за пониженного ответа тестикулярной ткани, что не исключает и патологию рецепторов. Показана терапия андрогенами.

Бесплодие у мужчин

Исследования показали, что около 50 % бесплодных браков связано с различными заболеваниями мужчин. К таким состояниям относится первичный гипогонадизм (синдром Клайнфелтера, орхит после эпидермического паротита и других инфекций, крипторхизм, варикоцеле и др.), который подробно рассмотрен выше.

В некоторых случаях причиной бесплодия служит появление антиспермальных антител (цитотоксических, агглютинирующих или иммобилизующих). Вторичный гипогонадизм (недостаточность ФСГ, ЛГ, гонадолиберина и др.) также сочетается с бесплодием.

Радиоиммунологические методы определения пролактина в сыворотке крови позволили установить, что причиной бесплодия является также гиперпролактинемия. В этой связи при бесплодии необходимо комплексное обследование: определение концентрации тестостерона, пролактина, ФСГ и ЛГ в плазме крови натощак и при пробе с гонадолиберином и кломифеном; экскреция с мочой 17-КС и 17-ОКС, тестостерона и 17 β-эстрадиола, определение кариотипа, исследование спермы, биопсия яичек, определение антиспермальных антител как у мужа, так и у жены. Необходимо исследовать проходимость семенных протоков, так как в некоторых случаях инфекция половых путей (гонококковая и др.) может стать причиной бесплодия.

Лечение бесплодия зависит от причины, ее вызвавшей. Азооспермии вследствие механической непроходимости (гонококковый эпидидимит) иногда исчезает под влиянием интенсивного лечения. При водянке яичка показано хирургическое вмешательство. При крипторхизме проводят лечение хорионическим гонадотропином в раннем возрасте; если оно не дает эффекта, необходима операция. У взрослых задержанное в паховом канале или брюшной полости яичко должно быть удалено в связи с возможностью его злокачественного перерождения.

Больным с нарушением функции семенных канальцев показана терапия андрогенами (тестостерон), которая может привести к увеличению подвижности сперматозоидов, а также повысить чувствительность семенных канальцев к эндогенному ФСГ, что проявляется увеличением их содержимого.

При недостаточности секреции гонадотропинов проводится

терапия хорионическим гонадотропином и ФСГ. Применение кломифена неэффективно.

Бесплодие, вызванное гиперпролактинемией, успешно излечивается применением парлодела (бромокриптин). Заместительная терапия андрогенами проводится при первичном гипогонадизме.

Опухоли яичек

Опухоли яичек делятся на: 1) опухоли из герминальных клеток — семиномы и тератомы; 2) опухоли из клеток Сертоли — сертолиомы; 3) опухоли из клеток Лейдига.

Чаще опухоли встречаются в возрасте 20—35 лет, реже — у детей. Опухоли из герминальных клеток злокачественные и дают метастазы в печень или кости.

Клинически опухоль характеризуется увеличением яичка, которое, как правило, безболезненно. Часто присоединяется гинекомастия. Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига часто секретируют эстрогены и андрогены. В детском возрасте эти опухоли протекают с симптомами преждевременного полового созревания. Сертолиомы и опухоли из клеток Лейдига в большинстве случаев доброкачественные. Лечение хирургическое с последующей рентгено- или химиотерапией.

БОЛЕЗНИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Гипогонадизм

Одним из главных симтомов гипогонадизма у женщин является аменорея, которая может быть первичной, т. е. когда менструаций никогда не было, и вторичной, т. е. когда менструальный цикл сохранялся в течение какого-то времени, а затем менструации прекратились.

Аменорея, по классификации Комитета экспертов ВОЗ (1973), подразделяется на четыре группы: 1) гипогонадотропная; 2) нормогонадотропная; 3) гипергонадотропная; 4) первично-маточная.

Первичная аменорея может быть обусловлена недостаточностью яичников или избыточной секрецией андрогенов опухолью, а также нарушением функциональной целости гипоталамо-гипофизарной области.

Для первичной аменореи, связанной с недостаточностью яичников, характерно отсутствие менструального цикла и после наступления периода полового созревания; молочные железы не развиты, оволосение на лобке и в подмышечных впадинах отсутствует; матка инфантильна, небольших размеров. Больные, как правило, высокого роста, с евнухоидными пропорциями тела.

Недостаточность яичников является следствием врожденной гипоплазии, аутоиммунного оофорита, облучения, хромосомных нарушений или опухолей яичника, секретирующих избыточное

количество андрогенов. При аутоиммунном оофорите определяются антитела к тканям яичника, а также к другим железам.

При синдроме Шерешевского — Тернера, который является хромосомным заболеванием, отмечаются низкорослость, короткая шея с крыловидными складками, высокое небо, низкорасположенная линия роста волос на шее, вальгусная деформация локтевых суставов, множество костных деформаций, врожденные нарушения сердечно-сосудистой системы, молочные железы не развиты, сосок втянут, половой хроматин часто отрицательный, вторичные половые признаки не развиты.

При первичной аменорее в период полового созревания повышается секреция гонадотропинов, однако экскреция эстрогенов и прегнандиола снижена или отсутствует. В случае опухоли яичника, избыточно секретирующей андрогены, наряду с симптомами гипогонадизма могут отмечаться признаки вирилизации. Экскреция 17-КС повышена.

Кроме того, первичная аменорея может быть следствием патологии в гипоталамо-гипофизарной области: краниофарингиома, хромофобная аденома, травма основания черепа, кровоизлияния, базальный менингит, гранулемы, ретикулез и др. Гиперпролактинемия также может быть причиной первичной аменореи. Обычно недостаточность секреции гонадотропинов наступает значительно раньше, чем нарушение секреции других тропных гормонов гипофиза.

В большинстве случаев аменореи центрального происхождения признаки органического поражения гипоталамуса и гипофиза отсутствуют, однако при таких состояниях в анамнезе удается обнаружить указания на травму черепа или наличие инфекционных заболеваний, протекавших с высокой температурой. При определении уровня гонадотропинов в крови и экскреции их с мочой часто выявляется снижение их секреции. Однако в некоторых случаях концентрация гонадотропинов в крови может быть нормальной.

Необходимо отметить, что первичная аменорея может быть частью нейроэндокринного или обменно-эндокринного синдрома: синдром Иценко — Кушинга, ожирение, адреногенитальный синдром, хроническая надпочечниковая недостаточность, диффузный токсический зоб, гипотироз, сахарный диабет, нервная анорексия.

Вторичная аменорея, как и первичная, может быть яичниковой природы или следствием патологии в гипоталамо-гипофизарной области. Недостаточность яичников при вторичной аменорее может быть обусловлена аутоиммунным процессом, облучением, удалением яичников, так называемым синдромом резистентных яичников, а также встречается при опухолях яичников, секретирующих андрогены, или синдроме Штейна — Левенталя (синдром склерокистозных яичников). Иногда вторичная аменорея является результатом хромосомного нарушения, например при кариотипе XXX менструации могут появиться, но в дальнейшем выявляется нарушение менструального цикла. При аутоиммунном оофорите наличие аутоантител к стероидпродуцирующим клеткам

яичника сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (гипотироз, хроническая надпочечниковая недостаточность, гипопаратироз и др.). При синдроме резистентных яичников вторичная аменорея сочетается с повышением уровня гонадотропинов в крови и нормальной секрецией эстрогенов.

Нарушение секреции гипоталамических и гипофизарных гормонов может быть причиной вторичной аменореи при первичных или метастатических опухолях гипоталамо-гипофизарной области, травмах черепа, нарушении кровоснабжения (синдром Шиена), инфекционных заболеваниях (менингит и др.), гиперпролактинемии, гранулематозных заболеваниях, нервной анорексии, функциональных нарушениях (аменорея путешественниц, депрессия, состояния после приема пероральных контрацептивов).

Нарушение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы встречается при острой и хронической психической травме, большой физической нагрузке (у спортсменов)

Кроме того, вторичная аменорея развивается при эндокринных заболеваниях (синдром Иценко — Кушинга, акромегалия, диффузный токсический зоб, гипотироз, адреногенитальный синдром, болезнь Аддисона и др.).

В настоящее время установлено, что в 30—50 % случаев вторичная аменорея и бесплодие являются следствием гиперпролактинемии даже в отсутствие лактореи (см. главу III).

В комплекс диагностических процедур при первичной и вторичной аменорее необходимо включать определение роста, массы тела, соотношения длины конечностей и туловища, рентгенографию черепа, костей кисти (состояние точек окостенения и зон роста), кариотипа и полового хроматина, 17-ОКС, 17-КС, кортизола, прегнантриола и эстрогенов в моче, содержания гонадотропинов в крови и экскреции их с мочой, уровня пролактина в крови.

При снижении уровня гонадотропинов в сыворотке крови необходимо исключить органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области, а также заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и почечную недостаточность.

При высоком содержании гонадотропинов в сыворотке крови необходимо исключить в первую очередь патологию яичников.

При дифференциальной диагностике гипер- и гипогонадотропного гипогонадизма необходимо определение содержания ФСГ в сыворотке крови, так как повышение в ней уровня ЛГ наблюдается у лиц с синдромом склерокистозных яичников. Повышение концентрации ФСГ в сыворотке крови, как правило, указывает на первичную недостаточность яичников. Исключением являются упоминавшийся выше синдром резистентных яичников и врожденная недостаточность 17β-гидроксилазы, при которой снижается секреция эстрогенов и наблюдается повышение уровня ФСГ и ЛГ в сыворотке крови, несмотря на то что в яичниках выявляются как ооциты, так и фолликулы.

Лечение. Терапия первичной аменореи должна быть направлена в первую очередь на причину, под влиянием которой развился

патологический процесс, и желательно, чтобы такое лечение было начато до периода полового созревания. В случае гиперпролактинемии назначают парлодел, а при недостаточности гонадотропной функции гипофиза — соответствующую гормонотерапию. Больным с первичной яичниковой недостаточностью (гипоплазия или аплазия яичников) рекомендуется назначение эстрогенов, а затем циклической гормонотерапии. Прием эстрогенов приводит вначале к ускорению роста, а затем к остановке его вследствие закрытия зон роста. Это необходимо учитывать при назначении заместительной терапии, которая способствует феминизации организма, развитию вторичных половых признаков и нормальному психическому развитию организма.

При гипоплазии матки перед началом циклической терапии проводят в течение 2—3 мес лечение только эстрогенами (1—1,5 мг эстрадиола в течение 20 дней, причем последние три инъекции должны составлять $^1/_2$—$^1/_4$ первоначальной дозы). Как правило, через 2—3 мес лечения эстрогенами матка увеличивается в размерах. После этого переходят к циклической гормонотерапии, которая проводится в течение первых 14—21 дня эстрогенами (эстрадиолдипропионат, этинилэстрадиол) с последующим назначением в течение 6—8 дней прогестерона (прогестерон, медроксипрогестерон, норэтистерон).

Лечение вторичной аменореи также проводится с учетом причины, ее вызвавшей. При гиперпролактинемии хороший эффект дает прием парлодела, при аденомах гипофиза — облучение или удаление последних (см. главу III). При недостаточности гонадотропных гормонов назначают пергонал (менопаузальный гонадотропин человека), способствующий созреванию фолликулов, в сочетании с хроническим гонадотропином, который вызывает овуляцию. С этой же целью применяется кломифен, который уступает по эффективности гонадотропинам. Считается, что кломифен, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную систему, активирует синтез и выделение гонадотропинов. Лечение кломифеном проводится в течение 5—7 дней в суточной дозе 50—75 мг (при необходимости дозу можно увеличить до 200—250 мг в день). Через 10—12 дней у большинства больных наступает овуляция. Некоторые авторы рекомендуют лечение кломифеном сочетать с однократным введением на 12—14-й день от начала приема этого препарата хорионического гонадотропина в дозе 5000—10 000 МЕ.

Вторичная аменорея, наблюдаемая после приема пероральных контрацептивов, в большинстве случаев связана с повышением секреции пролактина. В таких случаях показано лечение парлоделом.

Бесплодие у женщин

Бесплодие — симптом, обусловленный различными эндокринными и гинекологическими заболеваниями, причем в $^1/_2$—$^1/_3$ случаев причиной бесплодия могут быть заболевания у мужчины.

Причинами бесплодия, кроме недостаточности функции яичников и гипоталамо-гипофизарной системы, являются нарушения оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом, имплантации оплодотворенной яйцеклетки и нормального развития имплантированной яйцеклетки (самопроизвольные аборты) как следствие перенесенного воспалительного процесса или пороков развития гениталий. Может нарушаться процесс созревания фолликула по типу атрезии или его персистенции с последующим ановуляторным циклом. Если овуляция происходит регулярно, то бесплодие может быть следствием неполноценной лютеиновой фазы.

Причиной бесплодия при наличии овуляции могут быть изменения в половых органах женщины. Посткоитальный тест является отражением совместимости спермы и шеечной слизи. Хронический цервицит, эстрогенная недостаточность, иммунологические особенности спермы и наличие антиспермальных антител могут быть причинами относительной неполноценности спермы или индивидуальной несовместимости у данной супружеской пары. Недоразвитие матки или опухоли (фибромиома и др.) также могут быть причиной бесплодия. Нарушение проходимости маточных труб (врожденное сужение, опухоли или остаточные явления воспалительных заболеваний) выявляется методом гистеросальпингографии или гидротубацией с метиленовым синим в условиях лапароскопии, которая позволяет установить также эндометриоз и оценить состояние яичников.

Для выяснения причины бесплодия надо провести тщательное обследование, в том числе гормональное. Производится оценка функции щитовидной железы, определение уровня пролактина, ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола в сыворотке крови в различные фазы цикла, экскреции 17-КС, 17-ОКС, тестостерона, эстрогенов, прегнандиола.

Изменение базальной температуры позволяет подтвердить наличие овуляции. Определение полового хроматина и кариотипа необходимо для выявления хромосомных нарушений. Нарушение функции яичников, связанное с их опухолями и другими заболеваниями, протекающими с явлениями вирилизации, описано ниже.

Лечение бесплодия комплексное. При наличии травмирующих эмоциональных факторов показана психотерапия для обоих супругов.

Воспалительные заболевания половых путей подлежат комплексной терапии, включая назначение антибиотиков, физиотерапевтических и других процедур. При эндометриозе и некоторых хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза показано оперативное вмешательство.

При гиперпролактинемии применяют парлодел. Использование кломифена или пергонала в сочетании с хорионическим гонадотропином позволяет во многих, ранее бесперспективных, случаях получать положительные результаты. При ановуляторных циклах, даже в отсутствие гиперпролактинемии, хороший эффект дает парлодел. При недостаточности лютеиновой фазы рекомендуется

внутримышечное введение 5000 МЕ хорионического гонадотропина на 13-й и 20-й день цикла. Имеются положительные результаты от терапии кломифеном в сочетании с парлоделом или пергоналом.

Опухоли и другие поражения яичников, сопровождающиеся нарушением секреции гормонов

Эстрогенсекретирующие опухоли

Гранулезоклеточная опухоль (фолликулома). Состоит почти исключительно из гранулезных клеток, а также фибробластов и текаклеток. Гистологическое строение напоминает одну из стадий развития фолликула. Как правило, эти опухоли секретируют эстрогены и составляют около 1—2 % всех опухолей яичника и 5—10 % всех злокачественных опухолей яичника. Чаще (80—85 % всех случаев) эти опухоли развиваются в период пре- или постменопаузы, приводя к маточным кровотечениям, увеличению влагалищного секрета и повышению либидо. Высокая секреция эстрогенов опухолью в период менопаузы способствует хорошему тургору и эластичности кожи, что придает женщинам моложавый вид.

Гранулезоклеточная опухоль в детском возрасте (около 5 % всех случаев) вследствие избыточной секреции эстрогенов приводит к преждевременному половому созреванию, маточным кровотечениям и преждевременному закрытию зон роста.

Лечение оперативное. Если в детском возрасте рекомендуется удалять только опухоль, то в период менопаузы производится тотальная гистерэктомия. Хотя опухоли редко бывают злокачественными, тем не менее в послеоперационном периоде рекомендуется облучение.

Текома. Опухоль состоит из текаклеток и фибробластов, содержащих небольшое количество липидов. Текомы встречаются реже, чем гранулезоклеточная опухоль, преимущественно у лиц пожилого возраста и исключительно редко в препубертатном периоде. Опухоли также секретируют эстрогены, что является причиной ациклических кровотечений. Лечение такое же, как и в случае гранулезоклеточных опухолей, хотя текомы реже бывают злокачественными.

Лютеома. Встречается значительно реже. Опухоль, секретирующая эстрогены и прогестерон; в детском возрасте клинически проявляется преждевременным половым созреванием. Лечебная тактика не отличается от таковой при текомах или гранулезоклеточных опухолях.

Андрогенсекретирующие опухоли

Арренобластома, или андробластома. Опухоли происходят из элементов мужской гонады и содержат в различной пропорции клетки Лейдига и Сертоли в различных стадиях дифференцировки. Опухоли секретируют мужские половые гормоны и приводят к

выраженной вирилизации. Заболевание развивается в раннем репродуктивном возрасте. Содержание тестостерона и андростендиона в плазме крови повышено. Экскреция 17-КС также повышена. Заболевание начинается с задержки менструаций; затем они прекращаются. Одновременно внешность женщины приобретает мужеподобный вид: атрофируются молочные железы, выпадают волосы на голове, подкожный жировой слой перераспределяется по мужскому типу, клитор гипертрофируется, рост волос по мужскому типу на лице и туловище, голос становится низким.

Опухоль яичника (лейдигома). Состоит преимущественно из клеток Лейдига и секретирует андрогены. Располагается в области ворот одного из яичников и достигает 2—6 см в диаметре. Чаще встречается в возрасте 40—45 лет. Содержание тестостерона в крови и экскреция его и метаболитов повышены. Клиническая картина напоминает таковую при арренобластоме, однако прогрессирование заболевания и степень выраженности симптомов вирилизации значительно меньше, чем при последней. Вирилизирующие опухоли яичников подлежат удалению с последующим облучением.

Маскулинобластома. Встречается сравнительно редко. Опухоль состоит из клеток, имеющих характерные морфологические признаки клеток, секретирующих стероиды, к которым относятся клетки Лейдига, лютеиновые клетки и клетки коры надпочечника. Эти опухоли носят название липидоклеточной опухоли, лютеомы и т. д., так как в каждом конкретном случае трудно определить происхождение опухолевых клеток. Опухоль встречается в любом возрасте, но чаще в репродуктивный период. Обычно эти опухоли сопровождаются явлениями вирилизации, но могут быть нефункциональными и очень редко вырабатывают эстрогены. Клиническая картина в большинстве случаев напоминает таковую при арренобластоме и характеризуется повышенным содержанием тестостерона в крови и увеличением экскреции 17-КС с мочой. В некоторых случаях наряду с явлениями вирилизации имеются признаки синдрома Иценко — Кушинга. Большинство липидоклеточных опухолей доброкачественные. Лечение оперативное.

Гонадобластома. Опухоль, состоящая из герминальных клеток, которые являются источником развития яичниковых дисгермином и тестикулярной семиномы, и из клеточных элементов, имеющих вид незрелых клеток Сертоли или клеток гранулезного слоя. Строма таких опухолей содержит лютеиновые клетки и фетальные клетки Лейдига, множественные округлые гиалинизированные тела, имеющие характер микрофолликулов, в центре которых обнаруживаются герминальные клетки. Часто выявляются участки кальцификации. Гонадобластома часто встречается у лиц с нарушением половых хромосом. У большинства больных отрицательный хроматин, кариотип 46XY и 46XY/45XO, редко имеется нормальный кариотип 46XX. Часто эти больные имеют клиническую картину дисгенезии гонад. Иногда гонадобластома сочетается с высокозлокачественными опухолями (эмбриональная кар-

цинома, хориокарцинома), происходящими также из герминальных клеток и др.

Опухоли, секретирующие гонадотропин и стероидные гормоны

К этой группе относятся хориокарцинома, эмбриональная карцинома, полиэмбриома (тератома) и дисгерминома, содержащая клетки синцитиотрофобласта.

Хориокарцинома. Состоит из цитотрофобластов и синцитиотрофобластов и в яичнике развивается из клеток герминального происхождения. Опухоли встречаются в препубертатном периоде, вызывают преждевременное половое созревание, а в старшем возрасте сопровождаются нерегулярными маточными кровотечениями, быстрым увеличением молочных желез и секрецией молозива. В плазме крови определяется повышенное содержание хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, эстрогенов, андрогенов и прогестерона. Опухоль высокозлокачественна, и длительность заболевания составляет от нескольких недель до 1 года. Смерть наступает от метастазов в легкие или другие органы. Интенсивная химиотерапия в некоторых случаях приводит к ремиссии заболевания.

Остальные опухоли этой группы встречаются реже, но также характеризуются повышенной секрецией хорионического гонадотропина.

Высокодифференцированные тератомы, секретирующие гормоны

К этой группе опухолей относят струму яичника, карциноид и струмальный карциноид.

Струма яичника. Встречается в любом возрасте, но чаще после 40 лет. Эктопированная ткань щитовидной железы может иметь макро-, микрофолликулярное или эмбриональное строение. Некоторые струмы могут малигнизироваться и давать метастазы в легкие, кости, печень и мозг. Струма яичника может быть функционально неактивной, однако описаны многочисленные случаи, протекавшие с клинической картиной тиротоксикоза. Сканирование области яичников после дачи радиоактивного йода помогает топической диагностике гиперфункциональной эктопированной ткани щитовидной железы. Иногда струмы сочетаются с дермоидными кистами.

Лечение хирургическое. В случае выявления метастазов рекомендуется терапия радиоактивным йодом.

Карциноид. Обычно односторонняя опухоль, однако в противоположном яичнике часто выявляется тоже опухоль, но другого вида. Клиническая картина характерна для карциноидного синдрома: покраснение лица, диарея, бронхоспазм, периферические отеки.

Первичный карциноид яичника — односторонняя опухоль, тогда как метастазы карциноида поражают оба яичника.

Струмальный карциноид — опухоль, содержащая ткань щитовидной железы и карциноидные клетки, т. е. клетки эндодермального и нейроэктодермального происхождения. Кроме того, описаны опухоли яичника, секретирующие АКТГ-подобные пептиды и протекающие с клинической картиной синдрома Иценко — Кушинга, а также опухоли, секретирующие паратгормон и сопровождающиеся клинической картиной гиперкальциемии.

Лечение карциноида яичника хирургическое.

Опухолеподобные поражения яичников с нарушением секреции гормонов

Синдром склерокистозных яичников (синдром Штейна — Левенталя). Характеризуется гирсутизмом, ановуляторными маточными кровотечениями или аменореей, бесплодием и увеличенными поликистозно-измененными яичниками. Множественные фолликулярные кисты вызывают увеличение яичника. Морфологические изменения в них являются следствием нарушения стероидогенеза и избыточного образования андрогенов. Патогенез развития синдрома окончательно не выяснен. Содержание ЛГ в сыворотке крови часто повышено. Секреция андрогенов также повышена. Многочисленные предположения о патогенезе заболевания базируются в основном на этих отклонениях в секреции гормонов. По одним данным, развитие поликистозных яичников объясняется первичным нарушением в гипоталамо-гипофизарной системе, по другим — первичным нарушением биосинтеза гормонов коры надпочечника, по третьим — патологией яичников. Синдром склерокистозных или поликистозных яичников носит название синдрома Штейна — Левенталя (1935), хотя еще в 1928 г. С. К. Лесной сообщил об успешной клиновидной резекции яичников у больных, страдающих аменореей и олигоменореей, и подробно описал морфологические изменения, наблюдаемые при этом заболевании.

Лечение хирургическое. Производится двусторонняя клиновидная резекция яичников, после которой наблюдается нормализация менструального цикла и наступает беременность. Положительные результаты дает применение кломифена.

Гиперплазия стромы яичника и гипертекоз. Характеризуются двусторонней узелковой или диффузной пролиферацией клеток стромы, в которых обнаруживаются очаги лютеиновых клеток. Стромальный гипертекоз у молодых женщин часто сочетается с клинической картиной синдрома склерокистозных яичников, но более отчетливо выражены вирилизм, ожирение, гипертония, нарушение углеводного обмена вплоть до сахарного диабета. В некоторых случаях клиническая картина очень близка к синдрому Иценко — Кушинга. При стромальной гиперплазии без гипертекоза более отчетливо выражены явления вирилизации, маскулинизации, что

связано с избыточной секрецией андрогенов. Заболевание встречается преимущественно в зрелом возрасте. Яичники увеличиваются в диаметре до 7 см. Двусторонняя клиновидная резекция яичников неэффективна. Двустороннее удаление яичников приводило к регрессу вирилизма. Однако в некоторых случаях и эта операция была безуспешной, что, видимо, связано с одновременным нарушением секреции андрогенов в коре надпочечника.

Глава X

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение — избыточное накопление жира в организме, приводящее к увеличению массы тела на 20 % и более от средних нормальных величин («идеальная» масса тела). Ожирение характеризуется избыточным отложением жира в жировых депо организма. Как правило, для алиментарного ожирения характерно равномерное избыточное увеличение подкожного жирового слоя.

Состояние подкожной жировой клетчатки зависит от количества адипоцитов и их размера. Гиперплазия адипоцитов наблюдается у плода, в течение первого года жизни, в пубертатный период, а также в период, когда адипоциты достигают максимального размера. При всех видах ожирения адипоциты гипертрофируются, содержание жира в них увеличивается.

В послевоенные годы в связи с ростом потребления продуктов питания, с одной стороны, гипокинезией и снижением энергетических затрат в процессе производства (механизация и автоматизация тяжелого физического труда) — с другой, ожирение стало одной из социальных проблем в промышленно развитых странах, где лица, страдающие различными формами ожирения, составляют 20—30 % от общего числа популяции.

Ожирение встречается среди лиц всех возрастов. Проведенные массовые обследования населения в различных регионах СССР показали, что среди работников пищевой промышленности нарушение жирового обмена и различная степень ожирения наблюдается почти у 25 % лиц в возрасте до 30 лет. По данным А. М. Ситниковой и Л. И. Конради (1964), при обследовании большой группы женщин в возрасте 45—49 лет у 51,9 % оказалась избыточная масса тела, превышающая «идеальную» на 20 % и больше. В Великобритании ожирение, по данным разных авторов, встречается у $^1/_3$—$^1/_2$ всего населения, а в США 36 % мужчин и 42 % женщин являются тучными, причем наиболее высокая масса тела наблюдается у лиц, находящихся в неблагоприятных экономических условиях. Этот, на первый взгляд, парадоксальный факт связан с тем, что данная часть населения питается наиболее дешевыми продуктами, содержащими углеводы, и потребляет недостаточное количество белковой пищи. Наряду с этим рацион питания в США включает избыток жиров (в основном животного происхождения),

холестерина, сахара и соли, тогда как в нем явно недостаточно сложных углеводов и клетчатки, которые содержатся в овощах, фруктах и оболочке зерновых культур. Следует отметить, что в большинстве районов нашей страны жиры также составляют от 38 до 48 % суточной калорийности. Это превышает нормы, рекомендованные Институтом питания АМН СССР (30—33 %). Следует подчеркнуть, что 30—50 % суточной нормы жиров должны составлять жиры растительного происхождения, которые содержат необходимые организму полиненасыщенные жирные кислоты.

Избыточной массе тела сопутствуют нарушения обмена веществ и тяжелые заболевания, которые развиваются в возрасте после 40 лет: атеросклероз (в 2 раза чаще), гипертоническая болезнь (почти в 3 раза чаще), ишемическая болезнь сердца (в 1 $^1/_2$ раза чаще), сахарный диабет (в 4 раза чаще), холелитиаз (в 6 раз чаще), варикозное расширение вен (в 2—3 раза чаще), полиостеоартроз (в 4 раза чаще), подагра (в 3 раза чаще) и др. Так, по данным ВОЗ (1978), в Северной Америке у мужчин в возрасте 45 лет с избыточной массой тела более 20 % продолжительность жизни приблизительно на 4 года короче по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела.

Основной причиной возрастания распространенности ожирения и его осложнений является энергетический дисбаланс между избытком поступления энергии в организм в виде пищевых продуктов и ее расходованием вследствие снижения двигательной активности современного человека. Неоспоримо, что переедание является основной причиной развития ожирения, однако на обмен веществ, в том числе и жировой, влияют генетические и другие факторы внешней среды (психосоциальные и др.). Известно, что лица, находящиеся на одинаковой диете, имеют различные показатели содержания липидов и сахара в крови и естественно по-разному отвечают метаболическими реакциями, приводящими к сохранению энергии в организме.

Необходимо иметь в виду, что степень избыточной массы тела, т. е. ожирения, должна определяться с учетом пола, возраста и роста обследуемого. В различных странах мира разработаны таблицы для расчета «идеальной», или «теоретической», массы тела. Приводим расчеты «идеальной» массы тела, разработанные в СССР (табл. 9) и США (табл. 10).

Кроме этого, для исчисления нормальной массы тела широко используют и другие показатели.

Индекс Брока. Применяется при показателях роста 155—170 см. «Идеальная» масса тела при этом равняется росту (в сантиметрах) минус 100.

Индекс Брейтмана. «Идеальная» масса тела рассчитывается по формуле: рост (в сантиметрах) умножить на 0,7 и из полученного числа вычесть 50.

Индекс Борнгардта. «Идеальная» масса тела высчитывается по формуле: рост (в сантиметрах) умножить на окруж-

Таблица 9. **Максимально нормальная масса тела (в килограммах) в разных возрастных группах при нормостеническом телосложении (по М. Н. Егорову и Л. М. Левитскому, 1964)**

Рост, см	Возраст, годы									
	20—29		30—39		40—49		50—59		60—69	
	муж.[1]	жен.[1]	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
148	50,8	48,4	55,0	52,3	56,6	54,7	56,0	53,2	53,9	52,2
150	51,3	48,9	56,7	53,9	58,1	56,5	58,0	55,7	57,3	54,8
152	53,1	51,0	58,7	55,0	61,5	59,5	61,1	57,6	60,3	55,9
154	55,3	53,0	61,6	59,1	64,5	62,4	63,8	60,2	61,9	59,0
156	58,5	55,8	64,4	61,5	67,3	66,0	65,8	62,4	63,7	60,9
158	61,2	58,1	67,3	64,1	70,4	67,9	68,0	64,5	67,0	62,4
160	62,9	59,8	69,2	65,8	72,3	69,9	69,7	65,8	68,2	64,6
162	64,6	61,6	71,0	68,5	74,4	72,2	72,7	68,7	69,1	66,5
164	67,3	63,6	73,9	70,8	77,2	74,0	75,6	72,0	72,2	70,0
166	68,8	65,2	74,5	71,8	78,0	76,5	76,3	73,8	74,3	71,5
168	70,8	68,5	76,2	73,7	79,6	78,2	77,9	74,8	76,0	73,3
170	72,7	69,2	77,7	75,8	81,0	79,8	79,6	76,8	76,9	75,0
172	74,1	72,8	79,3	77,0	82,8	81,7	81,1	77,7	78,3	76,3
174	77,5	74,3	80,8	79,0	84,4	83,7	82,5	79,4	79,3	78,0
176	80,8	76,8	83,3	79,9	86,0	84,6	84,1	80,5	81,9	79,1
178	83,0	78,2	85,6	82,4	88,0	86,1	86,5	82,4	82,8	80,9
180	85,1	80,9	88,0	83,9	89,9	89,1	87,5	84,1	84,4	81,6
182	87,2	83,3	90,6	87,7	91,4	89,3	89,5	86,5	85,4	82,9
184	89,1	85,5	92,0	89,4	92,9	90,9	91,6	87,4	88,0	85,8
186	93,1	89,2	95,0	91,0	96,6	92,9	92,8	89,6	89,0	87,3
188	95,8	91,8	97,0	94,4	98,0	95,8	95,0	91,5	91,5	88,8
190	97,1	92,3	99,5	95,6	100,0	97,4	99,4	95,6	94,8	92,9

[1] Для лиц с астенической конституцией вычитают 3—5 % из массы, указанной в таблице, с гиперстенической — прибавляют 1—2 %.

ность грудной клетки (в сантиметрах) и полученное число разделить на 240.

Имеются различные классификации ожирения. В нашей стране широкое распространение получила классификация, предложенная в 1964 г. М. Н. Егоровым и Л. М. Левитским, согласно которой выделяются следующие формы ожирения: а) алиментарная (преимущественно функциональная); б) эндокринная (функциональная); в) церебральная.

Выделяют четыре степени (I, II, III и IV) и две стадии (прогрессирующая и стабильная) заболевания.

В. Г. Баранов и М. М. Тушинская (1977) различают два основных вида ожирения: а) спонтанное (эссенциальное), или первичное; б) ожирение как следствие различных первичных патологических процессов, или вторичное.

Е. А. Васюкова и А. М. Грановская (1979) выделяют ожирение: а) экзогенно-конституциональное; б) гипоталамическое; в) эндо-

Таблица 10. **Таблица массы тела лиц старше 25 лет, разработанная Американской компанией по страхованию жизни «Метрополитен Лайф Иншурэнс Компани» (1969)**

Рост, см	Масса тела в зависимости от конституции, кг					
	астеники		нормостеники		гиперстеники	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
150	52,8	47,5	55,6	50,0	58,4	52,5
152	53,6	48,0	56,4	50,5	59,2	53,0
154	54,3	48,6	57,2	51,2	60,1	53,8
156	55,2	49,6	58,1	52,2	61,0	54,8
158	56,2	50,6	59,2	53,3	62,2	56,0
160	57,4	51,8	60,4	54,5	63,4	57,2
162	58,5	53,0	61,6	55,8	64,7	58,6
164	59,6	54,1	62,7	57,0	65,8	59,9
166	60,8	55,3	64,0	58,2	67,1	61,1
168	62,2	56,5	65,5	59,5	68,8	62,5
170	63,6	57,9	67,0	61,0	70,4	64,1
172	65,2	59,3	68,6	62,4	72,0	65,5
174	66,5	60,5	70,0	63,7	73,5	66,9
176	67,9	61,7	71,5	65,0	75,1	68,3
178	69,3	63,1	73,0	66,4	76,7	69,9
180	70,8	64,1	74,5	67,5	78,2	70,9
182	72,2	65,3	76,0	68,7	79,9	72,1
184	73,9	66,2	77,8	69,7	81,7	73,2
186	75,1	67,1	79,1	70,6	83,1	74,1
188	76,3	67,7	80,3	71,3	84,3	74,9
190	77,5	68,8	81,7	72,4	85,9	76,0

кринно-гипотироидное, гипогенитальное, ожирение при гиперкортицизме, гиперинсулинизме.

В. Г. Спесивцева (1978) экзогенно-конституциональное ожирение характеризует как заболевание, вызванное избыточным употреблением пищи, пониженной физической активностью и особенностями конституции. Д. Я. Щурыгин и др. (1980) конкретизировали формы первичного и вторичного ожирения и предложили следующую классификацию.

I. *Формы первичного ожирения:*

1. Алиментарно-конституциональное ожирение.
2. Нейроэндокринное ожирение: а) гипоталамо-гипофизарное ожирение; б) адипозогенитальная дистрофия (у детей и подростков).

II. *Формы вторичного (симптоматического) ожирения:*

1. Церебральное.
2. Эндокринные: а) гипотироидное; б) гипоовариальное; в) так называемое климактерическое; г) надпочечниковое.

Стадии ожирения: а) прогрессирующая; б) стабильная.

Степени ожирения: I — фактическая масса тела превышает «идеальную» не более чем на 29 %; II — избыток массы тела составляет 30—49 %; III — фактическая масса тела превышает «идеальную» на 50—99,9 %; IV — фактическая масса тела превосходит «идеальную» на 100 % и более.

Для более быстрого вычисления степени ожирения Дж. Гэрроу (1981) предлагает следующую формулу, которая основана на индексе, получаемом, если массу тела (в килограммах) разделить на величину роста в квадрате (в метрах). В этом случае при индексе 20—24,9 имеется ожирение 0 степени, при индексе 25—29,9 — ожирение I степени, при индексе 30—40 — ожирение II степени и при индексе более 40 — ожирение III степени.

Как указывалось, запасы энергии зависят от ее поступления в организм и расходования в процессе жизнедеятельности. Энергетическими запасами в организме являются жиры, белки и углеводы; 1 г белка и гликогена эквивалентен 4 ккал (17 кДж), а 1 г жира — 9 ккал (37 кДж). Организм взрослого мужчины с «идеальной» массой тела 70 кг состоит из 42 кг воды, 12 кг белка, 12 кг жира, 0,5 кг гликогена и 3,5 кг минеральных и других веществ, которые, как и вода, не обладают энергетическим эквивалентом. Подкожная жировая клетчатка, по данным Дж. Гэрроу (1978), содержит 83 % жира, 15 % воды и 2 % белка и обладает энергией 7550 ккал (32 000 кДж) на 1 кг.

Общепринято считать, что ожирение является результатом переедания, и действительно, тучные люди принимают больше пищи, чем это требуется для поддержания баланса расходуемой в процессе жизнедеятельности энергии, причем для тучных лиц характерно своеобразное пищевое «поведение», отличающееся от лиц без ожирения: они с удовольствием едят любую пищу. Однако доказано, что наличие только одного факта повышенного поступления энергии с пищей и его превышения над расходованием еще недостаточно для развития ожирения.

Для развития заболевания необходима перестройка функций организма, поддерживающих постоянную массу тела, т. е. изменение скорости и направленности обменных процессов, в регуляции которых основное место принадлежит нервной и эндокринной системам.

ЦНС непосредственно и через гипоталамус принимает участие в контроле приема пищи. В эксперименте стереотаксическое повреждение вентромедиального ядра гипоталамуса вызывает гиперфагию у животных, быстрое повышение массы тела и новое ее плато, которое поддерживается на постоянном уровне. Если у таких животных вызвать ожирение путем экзогенного введения инсулина, то гиперфагия, появляющаяся после разрушения гипоталамуса, выражена в меньшей степени, однако вполне достаточна, чтобы вызвать ожирение. Исследования показали, что ожирение у животных, вызванное разрушением вентромедиального ядра гипоталамуса, сопровождается выраженной гиперинсулинемией, которая появляется вслед за операцией и не предупреждается ограни-

чением приема пищи. Все это позволяет считать, что гиперинсулинемия предшествует гиперфагии и не зависит от нее. Гиперфагия в свою очередь приводит к развитию ожирения. Гиперинсулинемия является своего рода пермиссивным фактором в развитии этого типа ожирения. Вентромедиальное ядро гипоталамуса называется в этой связи «центром сытости» («центр насыщения»).

Разрушение вентролатерального ядра гипоталамуса приводит к снижению массы тела экспериментального животного и поддержанию ее на низком уровне. У животных появляется апатия к пище, хотя у них не развивается полная анорексия. Вентролатеральная область гипоталамуса называется поэтому «центром голода» («пищевой центр»). «Центр голода» имеет многочисленные связи с дофаминергической, тогда как «центр сытости» — с норадренергической системой. Вентромедиальное ядро гипоталамуса оказывает ингибирующее влияние на его вентролатеральную часть.

Биологическим фактором, контролирующим количество поглощаемой пищи, является аппетит, который зависит от многих причин (зрение, обоняние, вкус, объем пищи, температура, социальные, культурные и другие факторы, психологическое состояние и др.), контролирующих «центр голода» и «центр сытости» гипоталамуса. Среди множества теорий, объясняющих деятельность гипоталамических центров, наибольшее распространение получила глюкостатическая теория Дж. Мейера (1953): повышенное поглощение глюкозы приводит к уменьшению аппетита и, наоборот, снижение поглощения глюкозы стимулирует аппетит. В эксперименте показано, что чувствительна к глюкозе и инсулину вентромедиальная область гипоталамуса, тогда как вентролатеральная область обладает селективной чувствительностью к глюкозе. Глюкорецепторы гипоталамуса, реагируя на изменение артериовенозного уровня глюкозы, через соответствующие сигналы подают информацию о начале или окончании приема пищи. Однако исследования последних лет показывают, что, видимо, «центр сытости» и «пищевой центр» гипоталамуса как таковые отсутствуют, а нервные элементы, оказывающие возбуждающее или угнетающее влияние на прием пищи, располагаются диффузно и контроль их функции осуществляется лимбической системой и корой большого мозга. Несомненно, не только дофаминергическая и норадренергическая, но и эндорфинергическая и серотонинергическая иннервация участвует в регуляции поступления и расходования энергии в организме. Г. Кэхилл и др. (1979) показали, что содержание гликогена печени также является сигналом чувства насыщения. Инфузия 2-D-деокси-D-глюкозы в портальную систему печени вызывала стремление к приему пищи.

Кроме того, показано, что в регуляции аппетита принимает участие один из гормонов желудочно-кишечного тракта — холецистокинин. Холецистокинин, состоящий из 39 или 33 аминокислотных остатков, секретируется в слизистой оболочке тощей и верхней части тонкой кишки и усиливает внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, а также увеличивает образование и по-

ступление желчи из желчного пузыря в кишечник. Его С-концевой пептид холецистокинин-8 — обладает как холецистокинетической, так и панкреозимитической активностью. С помощью радиорецепторного метода установлено, что в ЦНС различных животных и человека (серое вещество мозга, гипоталамус и др.) выявляется как холецистокинин-33, так и холецистокинин-8, причем последний пептид в несколько раз активнее. В коре головного мозга и других отделах ЦНС концентрация холецистокинина-8 составляет около 500 пмоль/г, тогда как на «большие» формы холецистокинина приходится лишь 5 % всего содержания холецистокинина. Имеются указания, что холецистокинин участвует в контроле аппетита, вызывая чувство сытости. Предполагается, что прием пищи вызывает высвобождение холецистокинина в кровь; достигая ЦНС, он снижает чувство аппетита и тем самым ингибирует дальнейший прием пищи. Это влияние на снижение аппетита холецистокинин оказывает не прямо на ЦНС, а через афферентные окончания блуждающего нерва, расположенные в кишечнике. В гипоталамусе холецистокинин выявляется в дофаминергических нейронах. При ожирении снижается содержание холецистокинина в гипоталамусе, чем и объясняется недостаточное угнетение чувства голода, отсутствие чувства сытости и как результат этого избыточный прием пищи.

Таким образом, чувство голода и чувство сытости обусловлены активностью нейронов гипоталамуса, которые определенным образом отвечают за распознавание такой информации о качестве пищи, как запах, цвет, вкус и др. Активность этих нейронов модулируется деятельностью других нейронов, реагирующих на различные энтероцептивные сигналы, такие как растяжение желудка, высвобождение гормонов желудочно-кишечного тракта, утилизации глюкозы и др.

Выше указывалось, что появление чувства сытости связано с изменением уровня глюкозы в сыворотке крови или со скоростью утилизации глюкозы. Однако внутривенное введение глюкозы и изменение скорости ее утилизации при этом до цифр, наблюдаемых при приеме пищи через рот, не вызывает чувства насыщения. Сигнал чувства насыщения, поступающий в ЦНС, генерируется в желудке в присутствии пищи и в двенадцатиперстной кишке и верхней части тощей кишки при поступлении желудочного содержимого. Эти сигналы поступают в ЦНС через блуждающий нерв. Кроме нервного, необходимо участие и гуморального сигнала. Среди большого количества гормонов желудочно-кишечного тракта, вероятно, несколько из них принимают участие в регуляции начала и окончания приема пищи. В настоящее время установлено, что холецистокинин играет важную роль в появлении чувства насыщения. Внутривенная инфузия холецистокинина у тучных и лиц с нормальной массой тела способствовала значительному уменьшению объема пищи, необходимой для появления чувства сытости.

Наряду с этим исследования, проведенные с искусственным увеличением объема желудка (воздушный баллон) и возникнове-

нием чувства сытости при этом, показали, что у «нормальных» людей имеется прямая зависимость между сокращениями желудка и чувством голода, тогда как у больных, страдающих ожирением, такая корреляция отсутствовала. Эти исследования показывают, что больные ожирением относительно нечувствительны к внутренним сигналам, вызывающим чувство голода и сытости, и в большей степени, чем «нормальные» люди, чувствительны к внешним стимулам, связанным с приемом пищи.

Нарушение функции гипоталамической области у человека приводит к развитию ожирения. Краниофарингиомы, разрушающие гипоталамус, сопровождаются ожирением. Травматические, воспалительные процессы в этой области, метастазы злокачественных опухолей могут быть причиной гипоталамического ожирения у человека.

Генетические факторы играют определенную роль в патогенезе ожирения. Так, у чистых линий мышей («ob/ob и «db/db») и крыс «fa/fa Zucker» выявляется аутосомно-рецессивный тип наследования, а у желтых мышей вида «Avy» — аутосомно-доминантный тип наследования. Тщательное изучение у этих животных функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы показывает, что у мышей линии «ob/ob» при наличии ожирения, гипергликемии и инсулинрезистентности выявляются гиперкортицизм с повышением содержания АКТГ и β-эндорфина в гипофизе, гипогонадотропный гипогонадизм и гипотироз, а также снижение содержания гонадолиберина, холецистокинина, серотонина, норадреналина и дофамина в гипоталамусе и других отделах ЦНС. Введение таким животным налоксона — антагониста опиоидных гормонов приводило к уменьшению гиперфагии. Применение налорфина у больных, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением, способствовало значительному снижению массы тела [Берестов Л. А., 1983]. Наряду с этим М. Уоллес и др. (1981) сомневаются в возможности участия эндорфинов в контроле питания у «нормальных» крыс. Исследования этих авторов показали, что изменение уровня эндорфина в плазме крови животных после адреналэктомии является результатом различных фармакологических воздействий (дексаметазон, ДОКСА и др.). Животные с различным содержанием эндорфина в плазме крови принимали одинаковое количество пищи, причем концентрация эндорфина в плазме крови этих животных не имела прямой корреляционной зависимости от эффекта налоксона, проявляющегося в уменьшении (ингибировании) приема пищи. Следует иметь в виду, что уровень β-эндорфина в плазме крови еще не отражает функциональной активности эндорфинергической системы, в которую входят различные классы опиоидных гормонов (см. ранее).

При ожирении выявляется нарушение функции гипофиза и периферических эндокринных желез. Так, сравнительно часто отмечается изменение функции половых желез, которое у женщин проявляется в виде нарушения менструального цикла: его удлинение, аменорея или меноррагия. Отмечается прямая корреляционная

зависимость между степенью ожирения, нарушением менструального цикла и гирсутизмом. В случае успешного лечения при снижении массы тела у больных наблюдается восстановление менструального цикла. Установлено, что нарушение менструального цикла у больных с ожирением не связано с первичной недостаточностью яичников, а является следствием измененной функции гипоталамо-гипофизарной системы. Несмотря на то что у большинства больных исходная концентрация ФСГ и ЛГ в сыворотке кроки в пределах нормы, при динамическом исследовании выявляется субнормальное повышение уровня ФСГ в крови в предовуляторный период, интегрированная секреция ЛГ снижена. Отмечается также незначительная недостаточность желтого тела, проявляющаяся снижением уровня прогестерона в крови. Секреция ФСГ и ЛГ в ответ на введение гонадолиберина в пределах нормы, а у некоторых больных отмечается более быстрое, чем в норме, повышение уровня этих гормонов в ответ на стимуляцию.

У больных, страдающих ожирением, уровень свободных андрогенов в сыворотке крови повышен вследствие снижения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, а также повышения дегидроэпиандростерона, что также может влиять на развитие аменореи. Снижение массы тела у больных с ожирением сопровождается повышением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, что уменьшает биологически активную фракцию андрогенов крови, а это приводит к нормализации функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Следует подчеркнуть, что у страдающих ожирением женщин наряду с гиперандрогенизмом изменяется периферический обмен эстрогенов: повышается конверсия эстрогенов в андростендион.

При снижении массы тела у больных с ожирением увеличивается конверсия андростендиона в эстрон и эстрадиола в эстриол с уменьшением образования 2-гидроксиэстрадиола, а это в свою очередь приводит к повышению содержания активных эстрогенов, так как эстриол обладает биологической активностью по сравнению с 2-гидроксиэстрадиолом. Повышение общего количества активных эстрогенов может играть определенную роль в увеличении частоты рака эндометрия, наблюдаемого при ожирении.

Переедание и связанное с этим увеличение массы тела сопровождаются повышением концентрации T_3 в сыворотке крови, тогда как содержание T_4 остается без изменений [Донфорт Е. и др., 1981]. При этом повышаются образование и скорость метаболического клиренса для T_3, тогда как аналогичные показатели T_4 остаются в пределах нормы. Уменьшение содержания углеводов в диете приводит к снижению концентрации T_3 в сыворотке крови. Интересно, что при повышенном приеме пищи наряду с увеличением уровня T_3 усиливается секреция норадреналина. Такое повышение образования и скорости метаболического клиренса T_3 при переедании является своего рода адаптационным процессом, позволяющим в какой-то мере регулировать массу тела, повышая основной обмен. При ожирении, вероятно, развивается резистентность к тироидным

гормонам. К. Бомен и др. (1980) установлено снижение концентрации рецепторов к T_3 и T_4 в солюбилизированных ядрах мононуклеарных клеток крови больных с ожирением по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. Даже после снижения массы тела количество рецепторов у этих больных оставалось сниженным.

При ожирении изменяется секреция гормона роста; снижается его исходный уровень и уменьшается секреция СТГ в ответ на различную стимуляцию (инсулиновая гипогликемия, инфузия аргинина, физическая нагрузка). Механизм, посредством которого при ожирении нарушается секреция гормона роста, неизвестен. Не исключено, что это нарушение является следствием дезинтеграции в норадренергической (адренергические рецепторы, расположенные в вентромедиальном ядре гипоталамуса), дофаминергической (область дугообразных ядер) и серотонинергической (лимбическая система) иннервации, которая, как известно, участвует в регуляции секреции СТГ. Не исключается, что изменения секреции СТГ при ожирении являются следствием повышения уровня соматомединов. Гиперинсулинемия, постоянно наблюдаемая при ожирении, способствует увеличению концентрации соматомединов, а последние по механизму обратной связи ингибируют секрецию гормона роста.

Определенные изменения претерпевает секреция пролактина. Исходное содержание пролактина в сыворотке крови, как правило, не изменено. Однако нарушается секреция в ответ на тиролиберин (гипофизарный уровень) и на инсулиновую гипогликемию (гипоталамический уровень). Исследования показали, что сниженная секреция пролактина в ответ на различные стимуляторы является не следствием абсолютного недостатка пролактина в гипофизе, а результатом нарушения гипоталамического контроля секреции и высвобождения пролактина из гипофиза. На основании данных секреции пролактина в ответ на инсулиновую гипогликемию П. Копельман и др. (1980) предположили, что существует по крайней мере два типа ожирения: I тип характеризуется отсутствием секреции пролактина в ответ на инсулиновую гипогликемию, как правило, развивается в раннем детстве и сопровождается значительным увеличением массы тела; при II типе ожирения секреция пролактина в ответ на инсулиновую гипогликемию не нарушена и ожирение развивается в подростковом периоде или во взрослом состоянии.

Нарушение толерантности к углеводам отмечается у 70—80 % больных, страдающих ожирением, а у $^1/_4$—$^1/_5$ выявляется сахарный диабет. Изучение содержания иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови больных с ожирением показало, что исходный уровень ИРИ у больных в 2 раза превышал его показатели, наблюдаемые у лиц с нормальной массой тела. В ответ на нагрузку глюкозой у больных с ожирением отмечалось дальнейшее повышение его концентрации, которое ко 2-му и 3-му часу после приема глюкозы более чем в 3 $^1/_2$ раза превышало исходный уровень, тогда как у лиц с нормальной массой тела повышение содержания ИРИ

к этому времени увеличивалось в $2^1/_2$—3 раза по сравнению с исходной его концентрацией в сыворотке крови.

У больных, страдающих ожирением, отмечается повышение уровня холестерина и триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и снижение количества липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, причем уровень триглицеридов в 3—4 раза выше по сравнению с их содержанием в сыворотке крови лиц с нормальной массой тела.

Наряду с этим характерно также повышение в $1\ ^1/_2$—2 раза содержания мочевой кислоты в сыворотке крови больных с ожирением.

Таким образом, ожирение сопровождается нарушением всех видов обмена веществ и изменением функции большинства эндокринных желез.

Лечение. Основным принципом лечения ожирения является диета с пониженным содержанием жиров и углеводов, однако полноценная в отношении содержания белка, витаминов, т. е. диета должна быть обязательно субкалорийна.

Следует обращать особое внимание на ритм питания в течение суток. У больных с ожирением часто нарушен ритм питания (двухразовое с обильным приемом пищи в вечернее время). Поэтому наряду с субкалорийной диетой необходимо установить 3—4-разовое питание небольшими порциями. Приготовленная пища не должна содержать специй, которые повышают аппетит.

Для определения суточной калорийности пищи, необходимой для поддержания нормальной жизнедеятельности, следует величину «идеальной» массы тела (с учетом возраста) умножить на 33 ккал (для мужчин) или на 30 ккал (для женщин). Полученная таким образом калорийная ценность пищи должна соответствовать расходу энергии. По рекомендации Института питания АМН СССР суточное количество белка для лиц, занимающихся легким физическим трудом, должно составлять 80—100 г, физическим трудом средней тяжести — 120 г и тяжелым физическим трудом 150 г.

В условиях стационара назначается субкалорийная диета с калорийной ценностью пищи около 1000—1400 ккал в день и достаточным содержанием белков (нежирные сорта мяса, рыба, творог, кефир, простокваша). При ожирении III—IV степени на фоне субкалорийной диеты 2 раза в неделю рекомендуется проводить разгрузочные дни по 700—800 ккал (творог или отварное нежирное мясо).

Достаточное содержание белков в диете предотвращает белковое голодание и снижает чувство голода. Кроме того, следует иметь в виду специфически-динамическое действие пищи (особенно белковой), на которое расходуется до 10 % суточной калорийности пища. Специфически-динамическое действие пищи, или «термический эффект пищи», одинаково выражено как у страдающих ожирением, так и у худых людей. При назначении больным субкалорийной диеты необходимо рекомендовать прием поли-

витаминов, особенно витаминов A и D, ввиду ограничения приема продуктов, содержащих жиры.

Наряду с субкалорийной диетой и соблюдением правильного ритма питания рекомендуются лечебная физкультура, утренняя гимнастика и комплекс упражнений соответственно полу и возрасту больного.

При амбулаторном лечении рекомендуется диета с содержанием 250 г нежирного сорта мяса или 300—350 г рыбы, 250—300 г творога или 0,5 л молока, кефира, простокваши, овощей (кроме картофеля и бобовых) до 600 г, фруктов (кроме винограда и бананов) до 600 г, черного хлеба 50—100 г, масла 5 г, сахара 5 г (при отсутствии нарушения толерантности к глюкозе), жидкости 0,5 л (с учетом содержания ее в овощах и фруктах). Обязателен прием поливитаминов. Разгрузочные дни в условиях поликлиники проводить не рекомендуется. При соблюдении такой диеты больные теряют не менее 5 кг в месяц. Через месяц можно расширить диету за счет увеличения количества черного хлеба на 50 г, масла на 5 г и сахара на 5 г.

Медикаментозное лечение проводится в случае неэффективности диетотерапии или как компонент комплексной терапии. С этой целью широко применяются тироидные гормоны: трийодтиронин по 50—100 мкг в день и тиреоидин по 0,05—0,1 г в день. Трийодтиронин противопоказан больным с признаками ишемической болезни сердца. Тиреоидин назначают по 0,05 г в день, постепенно увеличивая дозу до 0,1 г и продолжительность курса до $1^1/_2$ мес в случае хорошей переносимости препарата. Учитывая, что при ожирении уменьшается количество рецепторов к тироидным гормонам, в некоторых случаях (при наличии резистентности к ним) дозы тироидных гормонов могут быть увеличены. Тироидные гормоны повышают основной обмен, усиливают специфически-динамическое действие пищи.

Показаны препараты, угнетающие аппетит (анорексигенные вещества), к которым относятся фепранон (по 1 таблетке 2 раза в день за полчаса до еды), дезопимон (по 1 таблетке 2 раза в день). Применяются также фенфлюрамин (пондерал), амфетамин, барбитураты. Наряду с этим используются фенамин и фенатин, повышающие активность симпатической части вегетативной нервной системы и в незначительной степени снижающие аппетит.

В последние годы широко применяются адипозин — препарат из гипофизов крупного рогатого скота и свиней. Проведенные нами исследования показали, что увеличение липолиза, наблюдаемое после введения адипозина, является результатом не только специфического действия адипозина, но и опосредуется через увеличение секреции СТГ.

Некоторые авторы рекомендуют лечение ожирения голодом (20—25 дней), однако такое лечение должно проводиться только в клинических условиях, так как в этот период у больных отмечаются избыточная потеря натрия, гипогликемия, повышение содержания в крови мочевой кислоты, метаболический ацидоз, гипо-

калиемии и потери массы тела, которая может быть критической, ведущей к летальному исходу. Среди осложнений такого лечения — ортостатическая гипотония, подагрический артрит (отложение солей мочевой кислоты), анемия и др.

Для лечения ожирения последние 10 лет за рубежом применяется выключение или удаление части тонкого кишечника (до 80 %) с целью уменьшить абсорбцию питательных веществ из желудочно-кишечного тракта и усилить пассаж пищи по кишечнику. Больные теряют в результате такой операции по 20—30 кг массы тела, однако нарушения, вызванные изменением секреции желудочно-кишечных гормонов, приводящие к инвалидизации больных, являются объективными факторами, указывающими на нефизиологический эффект такого метода лечения.

В комплексе лечения ожирения большое место должно быть уделено физкультуре, лечебной гимнастике, массажу, рациональному питанию, регуляции времени сна и бодрствования. Указанные мероприятия должны проводиться постепенно и длительно. Достигнутое таким путем снижение массы тела стойко сохраняется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем настоящего учебного пособия, подготовленного в соответствии с программой по эндокринологии, не позволяет, к сожалению, достаточно подробно рассмотреть все разделы этой большой и сложной клинической дисциплины. В первую очередь это относится к главе о заболеваниях половых желез, в которой кратко приведены основные сведения о рассматриваемой патологии. Не освещены заболевания, обусловленные нарушением секреции гормонов желудочно-кишечного тракта, а они, хотя и нечасто, встречаются в практической деятельности врача.

Следует подчеркнуть, что эндокринология относится к числу бурно развивающихся областей медицинской науки. На протяжении последних лет получены новые данные о механизме биологического действия простагландинов, гормонов тимуса, гормонов, секретируемых клетками АПУД-системы, в том числе гастроинтестинальных гормонов и нейрогормонов.

Дальнейшее развитие получила теория энтероинсулярной оси. В 1969 г. Р. Ангер и А. Эйзентраут предложили этот термин для обозначения всех стимуляторов, включая гормональные, нейрональные, и других веществ, поступающих из тонкой кишки и оказывающих прямое действие на секрецию инсулина, глюкагона, соматостатина и панкреатичекого пептида. Количество идентифицированных пептидов, оказывающих инсулинотропное действие, с каждым годом увеличивается. Показано, что секрецию инсулина усиливают гастрин, холецистокинин, секретин, желудочный ингибиторный полипептид (ЖИП), гастринвысвобождающий пептид (бомбезин), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), пептид

гистидин-изолейцин и опиоидные пептиды. В этой связи В. Креутзельдт (1987) предлагает вернуться к использованию термина «инкретин» и обозначать им только гормоны интестинального происхождения, оказывающие стимулирующее влияние на секрецию инсулина. Как известно, еще в 1929 г. Е. Зунц и Дж. Лабарр выделили из слизистой оболочки кишечника вещество, усиливающее секрецию инсулина, назвав его инкретином. В последнее время получены дополнительные данные, позволяющие считать, что свойствами, характерными для инкретина, обладает ЖИП. Инсулинотропная активность естественного ЖИПа связана с N-терминальным его концом, где в 1-м положении локализуется тирозин, а во 2-м — аланин. Оказалось, что ранее изолированный ЖИП включал лишь 3—42 аминокислотных остатка и не проявлял поэтому инсулинотропной активности. Синтезированный ЖИП, молекула которого включает 1—38 аминокислотных остатков, обладает полной инсулинотропной активностью. Эти данные четко продемонстрировали, что аминокислотные остатки в 39—42-м положении не являются необходимыми для проявления полной биологической активности гормона. Высвобождение ЖИПа происходит под влиянием моносахаридов, причем неметаболизируемые моносахариды, такие, как манноза и 2-деоксиглюкоза, не стимулируют секреции ЖИПа. Длинноцепочечные триглицериды также стимулируют процессы секреции и высвобождения ЖИПа, тогда как среднецепочечные триглицериды, адсорбирующиеся из желудочно-кишечного тракта, непосредственно не влияют на высвобождение ЖИПа. ЖИП угнетает липолитический эффект глюкагона, а также уменьшает выход глюкозы из печени.

Выяснено, что гиперинсулинемия, наблюдаемая при ожирении, является следствием повышенной секреции ЖИПа. Количество высвобождающегося при этом ЖИПа зависит от скорости прохождения пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку. У больных с язвой двенадцатиперстной кишки и у больных после операций на желудке в связи с ускорением опорожнения желудка секреция ЖИПа повышена. При ожирении увеличение объема желудка, как правило, сочетается с его быстрым опорожнением, что приводит к повышению секреции ЖИПа с последующим увеличением высвобождения инсулина.

При сахарном диабете I типа секреция ЖИПа не изменена, тогда как при сахарном диабете II типа данные о секреции ЖИПа неоднозначны. У большинства больных, страдающих ИНЗД, секреция ЖИПа повышена, тогда как у небольшой их группы выявляется даже его гипосекреция, что еще раз подтверждает гетерогенность ИНЗД. Лечебные мероприятия (голодание, диета, инсулинотерапия) оказывают большое влияние на процессы секреции ЖИПа у этих больных.

Сопоставляя инсулинотропный эффект после приема глюкозы и уровень содержания ЖИПа в крови у больных сахарным диабетом II типа и у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, В. Креутзельдт и др. (1986—1987) обнаружили значитель-

ные несоответствия этих показателей, что указывает на наличие, помимо ЖИПа, и других инсулинотропных факторов — инкретинов, в том числе инсулинотропного глюкозозависимого фактора — глюкагоноподобного пептида-1, который локализуется в L-клетках кишечника. К инкретинам относят также глицентин и оксинтомодулин. В настоящее время инсулинотропные свойства этих пептидов изучаются.

Большое значение придается нейрогормонам, которые секретируются нейронами и эндокринными клетками. Нейрогормоны в зависимости от места их локализации выполняют функцию нейромодулятора, нейротрансмиттера (или того и другого), изокринную, паракринную и в некоторых случаях даже гормональную. Достаточно хорошо изучены локализация и биологическое действие эндорфинов, энкефалинов, динорфина и других нейрогормонов или регуляторных пептидов. Если эндорфины являются производными проопиомеланокортина, то энкефалины — производные проэнкефалина. Пептид Е и другие адреномодуллярные энкефалинсодержащие пептиды являются уникальными регуляторными веществами, ослабляющими болевую реакцию в период стресса. Эндорфины и энкефалины взаимодействуют с μ- и β-рецепторами, а донорфины — с $\varkappa$-рецепторами. Через μ-рецепторы они опосредуют анальгетическое действие, а через δ-рецепторы реализуют эмоциональное поведение человека. Действие эндорфинов опосредуется угнетением аденилатциклазы и уменьшением образования цАМФ при стимуляции секреции цГМФ. Другие нейропептиды (вещество Р, соматостатин, бомбезин, нейротензин, тиротропин, холецистокинин, изоренин, МСГ, уротензин I и II, брадикинин, гонадолиберин, ВИП, кальцитонин мозга и др.) играют большую роль в процессах адаптации организма к температуре окружающей среды (в регуляции аппетита, полового поведения и других приспособительных реакциях организма.

Приведенные данные — это только отдельные примеры существенного прогресса, достигнутого эндокринологией в последнее время. Однако они дают основание предположить, что дальнейшее развитие эндокринологии будет сопровождаться новыми открытиями, которые помогут объяснить сложные вопросы патогенеза многих заболеваний, вооружат практическую медицину иными подходами к профилактике и лечению.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Актуальные вопросы диабетологии/Под ред. Е. А. Васюкова. — М.: Медицина, 1973.

Алешин Б. В., Губский В. И. Гипоталамус и щитовидная железа. — М.: Медицина, 1983.

Балаболкин М. И., Лукьянчиков В. С. Клиника и терапия критических состояний в эндокринологии. — Киев: Здоров'я, 1982.

Балаболкин М. И., Гаврилюк Л. И. Сахарный диабет. — Кишинев: Штиинца, 1983.

Балаболкин М. И., Гаврилюк Л. И. Диагностический справочник эндокринолога. — Кишинев: Картя молдовеняскэ, 1984.

Гольбер Л. М., Гайдина Г. А., Игнатков В. Я., Олиев М. Н. Патогенез двигательных расстройств при тиреотоксикозе. — М.: Медицина, 1980.

Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1983.

Ефимов А. С., Германюк Я. Л., Генес С. Г. Сахарный диабет. — Киев: Здоров'я, 1983.

Жуковский М. А. Детская эндокринология. — М.: Медицина, 1982.

Зарубина Н. А. Гипофизарный нанизм. — М.: Медицина, 1975.

Клинична эндокринология/Под ред. Е. Бозаджиева. — Медицина и физкультура: София, 1982.

Николаев О. В., Таркаева В. Н. Гиперпаратиреоз. — М.: Медицина, 1974.

Руководство по клинической эндокринологии/Под ред. В. Г. Баранова. — М.: Медицина, 1977.

Сахарный диабет/Под ред. В. Р. Клячко. — М.: Медицина, 1974.

Спесивцева В. Г., Голубятникова Г. А., Мамаева Г. Г. и др. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом и пути их коррекции. — Ташкент: Медицина, 1982.

Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. — М.: Медицина, 1983.

Ткачева Г. А., Балаболкин М. И., Ларичева И. П. Радиоиммунохимические методы исследования. — М.: Медицина, 1983.

Baulieu E. E. Hormones. — Paris: Hermann, 1978.

Basic and clinical Endocrinology/Eds. F. S. Greenspan and P. H. Forsham. — Los Altos, Lange Medical Publications, 1983.

Diabetes Melitus and obesity/Eds. B. N. Brodoff, S. J. Bleicher, S. Williams. Wilkins. — Baltimore, 1982.

Duric D. S. Diabetes mellitus. — Svetlost: Kragujevac, 1980.

Endocrinology/Eds. J. De Groot et al. N. Y.: Grune and Stratton, 1979. — bo. I—III.

Endocrinology — 2 nd Ediaon/Ed. E. L. Mazzaferri. — N. Y.: Medical Publishing Co., 1980.

Endocrinology/Eds. C.R.W. Edwards and G. P. Mc Nicol. — London, Heineman, 1986.

Edocrine Pathology. — 2nd Edition/Ed. J. M. Bloodworth. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1982.

Felig P., Baster J. D., Broadus A. E., Frohman L. A. Endocrinology and Metabolism. — N. Y.: McGrow—Hill Book Company, 1981.

Hare J. W. Signs and Symptoms in Endocrine and Metabolis Disorders. — Philadelphai, Lippincott Company, 1986.

Hedje G. A., Colby H. D., Goodman R. L. Clinical Endocrine Physiology. — Philadelphia, Saunders Company, 1987.

Hormones in Blood/Ed C. H. Gray, V. H. James. — London: Acad. Press, 1979, N 4, vol. 1 -III.

Hrncial J, Isakovic V., Langer P., Lichardus B. Klinicka endokrinologia. — Martin: Osveta, 1982.

Labhart A. Clinical Endocrinology; theory and Practice. — N. Y.: Springer—Verlag, 1974.

Metabolic control and Disease (8th Ebition) / Eds. by P. K. Bondy, L. E. Rosenberg. — Philadelphia: Saunders Co., 1980.

Textbook of Endocrinology. — 5th Ediyion/Ed. by R. H. Williams. — Philadelphia: Saunders Co., 1974.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

704-50-92

ОГЛАВЛЕНИЕ



Учебное пособие

Михаил Иванович БАЛАБОЛКИН

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Зав. редакцией *О. В. Карева*
Редактор *В. К. Великов*
Редактор издательства *М. Г. Фомина*
Художественный редактор *Т. К. Винокурова*
Технический редактор *Н. А. Пошкребнева*
Корректор *Т. А. Кузьмина*

ИБ № 3570

Сдано в набор 1.08.88. Подписано к печати 16.03.89. Формат бумаги 60 × 90/16. Бумага кн.-журнальная офсетная. Гарнитура таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 26,50. Усл. кр.-отт. 28,00. Уч.-изд. л. 30,13. Тираж 75 000 экз. Заказ 1515 Цена 1 р. 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»
101000 Москва, Петроверигский пер., 6/8

Ярославский полиграфкомбинат Госкомиздата СССР.
150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.